UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 79

FRAGILITÉ OSSEUSE CONSTITUTIONNELLE

(à propos de 8 observations)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

par

Madame GARCEAU épouse NARCY
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Membres du Jury

MM.	SOREL	Président
	BARDIER	Assesseurs
	BOUISSOU	
	REGNIER	
	DALOUS	Suppléant

CENTRE D'ÉDITION DE LA FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DU CORPS DE SANTÉ
Chirurgie Dentaire (A. C. E. C. D. T.) — Médecine (A. C. E. M. T.) — Pharmacie (A. E. P. T.)
22, rue Croix-Baragnon - TOULOUSE - Siège Social : 20, rue Ozenne - Tél. 52.79.98 - C. C. P. Toulouse 956.31

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543906_0024

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 79

FRAGILITÉ OSSEUSE CONSTITUTIONNELLE

(à propos de 8 observations)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

par

Madame GARCEAU épouse NARCY
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Membres du Jury

MM.	SOREL	Président
	BARDIER	Assesseurs
	BOUISSOU	
	REGNIER	
	DALOUS	Suppléant

CENTRE D'ÉDITION DE LA FÉDÉRATION DES ÉTUDIANTS DU CORPS DE SANTÉ
Chirurgie Dentaire (A. C. E. C. D. T.) — Médecine (A. C. E. M. T.) — Pharmacie (A. E. P. T.)
22, rue Croix-Baragnon - TOULOUSE - Siège Social : 20, rue Ozenne - Tél. 52.79.98 - C. C. P. Toulouse 956.31

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE

DE

TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	Monsieur LAZORTHES
Assesseur (Médecine)	Monsieur MONNIER
Assesseur (Pharmacie)	Monsieur BREUILLAUD
Doyens honoraires	MM. GORSE, CALVET, BRUSTIER
Professeurs honoraires	MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM. MERIEL
Clinique médicale sud	GADRAT
Clinique chirurgicale	N ...
Clinique chirurgicale et gynécologie	FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BASEX
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique des maladies infectieuses	ANDRIEU
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT

Clinique ophtalmologique	N ...
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
Clinique rhumatologique	RUFFIE René
Accouchement et obstétricie sociale	JAHIER
Anatomie	BASTIDE
Anatomie appliquée	POULHES
Anatomie pathologique	FABRE Jacques
Anesthésie et réanimation	LARENG
Bactériologie et virologie	Mme ENJALBERT
Biophysique médicale A	AUVERGNAT
Biophysique médicale B	BRU
Chimie biologique	VALDIGUIE Pa
Electro-radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BRODSSY Jean
Hématologie	RUFFIE Jacques
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD
Hygiène et médecine sociale	MONNIER
Immunologie	DUCOS
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Pathologie médicale	RIBAUT
Physiologie	LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Sémiologie et clinique médicale	LAPORTE Jacques
Thérapeutique	DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique	MM. BOUISSOU
Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Histologie et embryologie	PLANEL
Maladies infectieuses	ARMENGAUD
Oto-Rhino-laryngologie	CLAUX
Pathologie médicale	BOULARD
Physiologie	MONTASTRUC
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	MM. VALDIGUIE Pierre
Chirurgie générale	GEDEON
Chirurgie générale	SARRAZIN

Electro-radiologie	MM. PONS
Histologie et embryologie	GUILHEM
Ophtalmologie	DEODATI
Pneumo-phtisiologie	MIGUERES
Neuro-chirurgie	ESPAGNO Jacques

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique	MM. FABRE Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG
Carcinologie	MM. ESTRADE
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
Electro-radiologie	ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique	BES
Médecine générale et thérapeutique	BOLINELLI
Médecine générale et thérapeutique	SUC
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Pédiatrie	DALOUS
Pédiatrie	REGNIER
Médecine générale	ARLET Jacques
Médecine générale	RIBET

AGREGES

Médecine générale	MM. CALAZEL
Médecine générale	RASCOL
Médecine générale	LE TALLEC
Chirurgie générale	FICAT
Chirurgie générale	GAUBERT
Dermato et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
Obstétrique	ESPAGNO Guy
Ophtalmologie	BEC

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	SOUQUET
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie	M. LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie	MM. N ...
Chimie et analytique	PITET
Toxicologie, Hygiène et hydrologie	BOURBON
Chimie pharmaceutique	BLANC
Microbiologie	BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmaco-dynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galénique et matière médicale	STANISLAS
Physiologie, zoologie et parasitologie pharmaceutique	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	MM. COUTURIER
Sciences naturelles	Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	MM. BERTRAND
Toxicologie	BROUSSY Georges
Zoologie	GAYREL

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	Mme LASCOMBES
Microbiologie	MM. MICHEL Georges
Pharmacodynamie	CROS Jean
Physiologie	DUMAS Jean-Claude
Pharmacie galénique	ROUFFIAC Robert
Chimie biologique	SOULA Georges
Toxicologie	MALBOSC Robert

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal : Monsieur ROCHE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (délibération en date du 12 mai 1891)

oOo

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. SOREL
Professeur de Clinique Médicale
Infantile et de Puériculture
Officier de la Légion d'Honneur

Vous nous avez réservé un accueil plein de sollicitude, vous avez bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'assurance de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur A. BARDIER
Professeur de Clinique Médicale de la
Première Enfance
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait l'honneur de siéger à notre thèse.
Nous tenons à vous exprimer notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur H. BOUISSOU
Professeur à la Faculté

Vous avez soutenu ce travail de votre dynamisme et votre confiance nous a été un précieux encouragement.

Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements et l'expression de notre grande reconnaissance.

Monsieur le Professeur A. DALOUS
Maître de Conférences Agrégé de Pédiatrie

Vous avez bien voulu nous confier le sujet de cette thèse.
Nous vous exprimons toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur C. REGNIER
Maître de Conférences Agrégé de Pédiatrie

En témoignage de notre reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur P. ROCHICCIOLI
Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux

En témoignage de notre reconnaissance pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail.

INTRODUCTION

La fragilité osseuse constitutionnelle ou ostéogénèse imparfaite est une maladie rare qui a soulevé de nombreux problèmes et pour lesquels de multiples travaux ont permis de préciser des points demeurés longtemps obscurs.

Sur le plan clinique, après l'individualisation de deux maladies différentes, la maladie de Lobstein décrite en I833 et la maladie de Porak et Durante en I905, il semble actuellement certain, à la suite des travaux de HURIEZ et MAROTEAUX, que ces deux affections ne constituent que deux formes cliniques différentes d'une même maladie, la fragilité osseuse constitutionnelle.

- Sur le plan de la pathogénie :

  - Si le mode de transmission a été précisé avec certitude, (maladie autosomique se transmettant suivant le mode dominant avec expressivité variable du gêne) ;
  - Si les travaux anatomo-pathologiques ont permis d'affirmer qu'il s'agit d'une maladie générale touchant le mésenchyme dans son ensemble, et non pas l'os en particulier,

- Par contre, le mécanisme initial du trouble reste encore totalement inconnu. Les travaux les plus récents s'orientent vers une anomalie primaire de la maturation du collagène par enzymopathie ou par anomalie chimique, mais aucune confirmation formelle n'a été apportée à ces hypothèses.

Cette somme de travaux ne débouche malheureusement pas sur une application pratique et la thérapeutique reste toujours inefficace bien que des espoirs soient formulés sur l'utilisation du fluorure de sodium.

8 cas de fragilité osseuse constitutionnelle ont été observés au cours de ces quinze dernières années dans les Services de Pédiatrie et de Chirurgie Infantile, de l'Hôpital Purpan à Toulouse.

Après avoir rapporté en détail ces observations, nous envisagerons les données de la littérature et nous terminerons par les commentaires inspirés par notre étude.

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N° I

JAL.... Joëlle, née le 7.IO.I96I, est hospitalisée à l'âge de I3 jours en Clinique Infantile, pour des déformations des membres inférieurs et du crâne.

1) ANTECEDENTS

grossesse et accouchement sont normaux. Les malformations sont constatées dès la naissance.

2) HOSPITALISATION

a) examen clinique

Il permet de découvrir :

- une déformation en crosse des deux cuisses, présentant en outre des plis cutanés très profonds.
- une importante courbure à convexité externe des deux tibias, plus marquée dans leur 1/3 inférieur et légèrement réductible.
- sur le crâne : une large déhiscence de la suture longitudinale, de deux à quatre travers de doigts. Les deux frontaux paraissent fragiles.
- les membres supérieurs, la cage thoracique et le rachis paraissent normaux.

b) Examens radiologiques

Il révèle :

- une ostéoporose généralisée
- un amincissement de la corticale et élargissement médullaire des os longs.

- des fractures multiples au niveau des fémurs et des tibias avec : . un volumineux cal exubérant englobant l'extrémité supérieure du fémur droit.
  . un aspect de pseudarthrose sous trochantérienne bilatérale.
  . un renflement métaphyso-épiphysaire de ces os.

- une déformation en sablier des humérus.

- sur le crâne : une large déhiscence de la suture longitudinale allant en s'évasant vers l'occiput.
  Présence d'os wormiens le long de cette suture, prédominant dans la région pariéto-occipitale, où la voûte est agrandie dans ses diamètres transversal et frontal.

- le thorax est normal.

3) EVOLUTION IMMEDIATE

Aucune thérapeutique n'est appliquée, et l'enfant est rendue à sa famille.

4) EVOLUTION LOINTAINE

- A I7 mois : le thorax se déforme en carêne.

- A 2 ans et 8 mois : la fontanelle n'est pas encore fermée :
  . les sclérotiques sont bleutées
  . les déformations des membres inférieurs ont tendance à s'aggraver, les tibias présentant une courbure à convexité postéro-interne.
  . les avant-bras sont modérément incurvés.
  . une fracture de 1/3 inférieur du péroné gauche consolide normalement.
  . radiologiquement : il existe une ostéoporose généralisée mais irrégulièrement répartie et très importante sur le 1/3 inférieur du tibia droit. Sur les os longs, la corticale est très mince, la médullaire est élargie. Les volumineux cals hyperplasiques sont résorbés ; les déformations des membres inférieurs sont multiples :
    coxavora bilatérale ;
    péronés très frêles ;
    tibia gauche en lame de sabre ;
    crosses fémorales et tibiales.
  Les os de la base du crâne sont plus ossifiés que ceux de la voûte. Le rebord orbitaire est peu marqué. Le diamètre bitemporal est élargi.

- L'enfant n'est revue qu'en octobre I967, à l'âge de 6 ans, pour une fracture spontanée du tibia gauche qui consolidera en 2 mois 1/2.
  Les déformations thoraciques se sont accentuées ;

  Radiologiquement :
  . les côtes sont extrêmement minces et transparentes, très obliques, se rattachant à un sternum très bombé.

  . les vertèbres sont très ostéoporotiques, et biconcaves, sur toute la hauteur du rachis dorsolombaire, avec une prédominance pour L3 - L4.
  Il n'y a pas de cypho-scoliose.

  . les incurvations fémoro-tibiales sont toujours très marquées.

Une tentative de correction de la déformation thoracique par un corset de Guérin est tentée, mais elle est interrompue un mois plus tard, malgré toutes les précautions prises, du fait d'une escarre présternale.

- en Octobre I968, à l'âge de 7 ans, l'enfant est revue pour une fracture traumatique du tibia gauche, siégeant au même endroit que la précédente. Elle évolue vers la pseudarthrose, avec déminéralisation très marquée en avan du trait de fracture.

- de Février à Mai I969, une nouvelle tentative de correction de la déformation thoracique est faite, sans succès.

- une cure chirurgicale de la pseudarthrose est envisagée en Juillet I969.

RESUME :

Il s'agit d'une forme précoce de fragilité osseuse constitutionnelle, diagnostiquée à la naissance, marquée par des déformations très importantes des membres inférieurs, du thorax et du rachis et par l'évolution d'une fracture vers la pseudarthrose.

OBSERVATION N° 2

POU ..... Marie-Christine, née le 9.I.I956, est hospitalisée le I4 Février I965, à l'âge de IO ans, pour une fracture du tibia gauche.

1) ANTECEDENTS.

On ne possède aucun renseignement sur les antécédents de cette enfant.

2) HISTOIRE DE LA MALADIE.

La première fracture du fémur gauche survient à I8 mois. Entre I8 mois et 9 ans, elle présente au moins 8 fractures des membres, dont une du tibia gauche traitée par ostéosynthèse, et qui entraîne une angulation à convexité antérieure.

3) HOSPITALISATION.

a) examen clinique

Le tibia présente une incurvation à convexité antérieure.
Les sclérotiques sont bleu-ardoisées. L'audition est normale.
L'enfant se plaint de douleurs de l'olécrâne.

b) examen radiologique

Il montre :

- une fracture des 2 os de la jambe gauche avec un trait horizontal à la jonction du 1/3 moyen, 1/3 inférieur, entraînant un déplacement modéré avec ostéoporose sous-jacente au trait de fracture,
- un péroné grêle,
- une incurvation tibiale à convexité antérieure,
- une fracture de l'olécrâne gauche,
- dans l'ensemble, une ostéoporose modérée.

4) EVOLUTION.

- La fracture de l'olécrâne est traitée par ostéosynthèse au fil d'acier, et attelle plâtrée postérieure.
- La fracture de la jambe gauche est traitée par une plaque d'ostéosynthèse occupant la moitié inférieure du tibia.
- La mobilisation est faite au lit un mois plus tard.
- L'ablation de la plaque d'ostéosynthèse est faite 2 mois 1/2 après l'opération.
- L'enfant est mise en charge 6 mois après l'intervention. Il est noté un raccourcissement du membre inférieur gauche de un centimètre. Mais au bout d'un mois, une angulation tibiale à convexité interne portant le pied en valgus, une augmentation de la chaleur locale au niveau du foyer de fracture, sans point douloureux, une limitation de la flexion dorsale du pied et une douleur exquise au niveau de la malléole externe, font pratiquer une radiographie qui révèle une fracture en motte de beurre de l'extrémité inférieure du péroné gauche.
  La consolidation se fait dans les délais normaux.

- Le I.8.I967 : l'enfant est à nouveau hospitalisée pour une fracture spontanée du tibia gauche, survenue lors de la marche. Elle entraîne une douleur très vive et une impotence fonctionnelle marquée.

Les clichés radiologiques révèlent :

- . un trait de fracture oblique en haut et en arrière, situé à 4 centimètres en-dessous du précédent.
- . une majoration de l'ostéoporose des deux os de la jambe.
- . une hyperclarté très nette des os du pied.

Au bout de 6 semaines d'immobilisation plâtrée, le tibia est déformé en lame de sabre. La fracture n'est pas parfaitement consolidée.
La consolidation est obtenue quatre mois plus tard, mais elle semble insuffisante pour faire marcher l'enfant.
Une opération de redressement de Solfield est envisagée, mais l'enfant est perdue de vue.

5) GENETIQUE.

Le père a présenté des fractures jusqu'à l'âge de I2 ans. Ses sclérotiques sont bleutées, il est sourd.

RESUME.

Fillette de I2 ans, présentant une fragilité osseuse constitutionnelle apparue à I8 mois : sclérotiques bleutées et fragilité osseuse ayant entrainé au moins I2 fractures spontanées des membres. La tare est retrouvée chez le père, la transmission se fait selon le mode dominant.

OBSERVATION N° 3

LAB..... Thierry, né le I8.I2. I966, est hospitalisé quelques heures après sa naissance pour une souffrance néo-natale, ayant nécessité une réanimation de 3/4 d'heures.

1) ANTECEDENTS.

C'est le 2e enfant de la fratrie, l'enfant est né à terme après une grossesse normale et un accouchement (siège complet) rapide et spontané. Il pèse 2 kg 300, naît en état de mort apparente et est réanimé pendant 3/4 d'heure.

2) HOSPITALISATION.

a) examen clinique

- Tirage sus-sternal
- pas de cyanose
- bruits du coeur bien frappés.

b) évolution

L'enfant décède au bout de quelques heures, dans un tableau d'hypoxie malgré l'oxygénothérapie.

c) examen radiographique post-mortem

Il révèle un syndrôme de polyfractures atteignant tous les os longs, les côtes et le crâne, avec des remaniements osseux et des cals multiples.

RESUME.

Enfant décédé à quelques heures, porteur de multiples déformations squelettiques signant la maladie de PORAK et DURANTE.

OBSERVATION N° 4

LAS..... Christine est hospitalisée le I0 novembre I96I, à l'âge de I5 ans 1/2 pour des épistaxis répétés ; elle présente par ailleurs d'importantes déformations des membres.

1) HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le développement staturo-pondéral et psycho-moteur semble normal, il n'y a rien à signaler jusqu'à l'âge de 5 ans. Mais entre 5 et 9 ans 1/2, surviennent 6 fractures à la suite de traumatismes légers :

- 4 aux membres inférieurs, dont une au col du fémur
- 2 aux membres supérieurs.

Elles sont toutes traitées en milieu chirurgical, mais elles entraînent progressivement des déformations importantes. La maladie semble stabilitée depuis l'âge de 9 ans 1/2.

2) HOSPITALISATION :

a) examen clinique

- les déformations osseuses prédominent aux membres inférieurs, qui présentent tous les deux une incurvation à concavité gauche.
- les déformations du tronc sont modérées.
- le membre supérieur gauche est légèrement incurvé
- le membre supérieur droit parait indemne.
- les sclérotiques ne sont pas bleues.
- le développement psycho-moteur est normal ainsi que l'examen génital.

b) examen radiologique

Il met en évidence :

- au niveau du crâne :
  - une augmentation du diamètre bi-temporal ;
  - une voûte légèrement bosselée ;
  - une selle turcique difficilement visible malgré les incidences spéciales.
- au niveau du rachis :
  - une ostéoporose,
  - une scoliose à grand rayon de courbure, dorsale droite et lombaire gauche.
- un bassin assymétrique.
- des membres supérieurs graciles et modérément ostéoporotiques.
- des membres inférieurs déformés, on note :
  - des fémurs trapus incurvés en crosse, une pseudarthrose du col fémoral gauche avec ascension du grand trochanter,
  - un tibia et un péroné droits trapus, fortement incurvés avec une convexité gauche. Le péroné est très épais dans son 1/3 moyen. Un trait de fracture est encore visible sur le tibia,
- un péroné gauche très grêle, beaucoup plus incurvé que le tibia, ceci vers la gauche,
- un tarse très ostéoporotique,
- les métaphyses tibiales supérieures et fémorales inférieures très volumineuses,
- des diaphyses plus denses que les métaphyses.

c) examens biologiques

Ils montrent :

- calcémie	95 mg/l
- calciurie	I25 mg/l
- phosphaturie	I00 mg/l
- phosphorémie	44 mg/l
- phosphatases acides	6,4 unités Bodansky
- phosphatases alcalines	2,2 unités Bodansky

d) bilan ophtalmologique

Exophtalmie droite discrète et léger strabisme divergent avec insuffisance de convergence, pouvant être dues à la myopie ou à une anomalie osseuse discrète.

3) EVOLUTION

Ne peut être précisée, l'enfant est perdue de vue.

4) GENETIQUE

2 soeurs aînées sont décédées à la naissance, et un frère est mort à l'âge de un mois sans que l'on en connaisse la cause. Une soeur de I0 ans, plus jeune, aurait une déformation vertébrale.

RESUME

Forme tardive de fragilité osseuse constitutionnelle typique ; les fractures surviennent entre 5 et 9 ans 1/2, entraînant des déformations marquées des membres inférieurs. La maladie semble stabilisée depuis la puberté.

OBSERVATION N° 5

FAN..... Christophe, né le I3.9.I967, est hospitalisé le 6.2.I969, à l'âge de I7 mois, pour un retard psycho-moteur et des épisodes fébriles à répétition.

1) ANTECEDENTS

La mère est atteinte d'une infection urinaire dès le 2e mois de la grossesse. L'accouchement est normal à terme.
Poids 3 kg 300. Une fracture de l'humérus droit survient au cours de l'accouchement.

2) HISTOIRE DE LA MALADIE.

- Une radiographie pratiquée à la naissance montre :
  - une ostéoporose généralisée ;
  - Une diminution du rapport cortico-diaphysaire des os longs,
  - une importante dystrophie thoracique avec plusieurs fractures de l'hémithorax droit et un cal osseux sur la 6e côté gauche,
  - une platispondylie modérée,
  - un élargissement métaphysaire des os longs.
- L'enfant est anorexique depuis sa naissance et présente des épisodes fébriles fréquents.
- A 3 mois, un traitement vitamino-calcique est prescrit devant la découverte d'un important cranio-tabès.
- A 6 mois, une fracture spontanée de l'humérus droit consolide dans les délais normaux.
- A I0 mois, il subit une intervention chirurgicale pour une torsion du testicule.
- La station assise est acquise à I2 mois ; le retard staturo-pondéral a toujours existé.

3) HOSPITALISATION

a) examen clinique

Hypotrophie manifeste :
T. : 74 cm = - 2 DS : correspond à I2 mois
P. : 7k650 = - 3 DS : correspond à 6 mois
P.T. : 40 cm = correspond à 2 mois
P.C. : 47 cm = correspond à 11 mois

L'enfant ne marche pas et ne se tient pas debout. Il est calme et dort beaucoup.

Il existe : une importante dystrophie thoracique,
un cranio-tabès ;
une fontanelle non fermée ;
de discrètes anomalies du visage ;
une mauvaise implantation dentaire ;
un aplatissement de l'extrémité des doigts ;
une coloration brunâtre de la peau, qui ne semble pas être d'origine familiale.
Le reste de l'examen sonatique est normal.

b) examen radiologique

Il existe de multiples anomalies osseuses, signant le diagnostic de fragilité osseuse constitutionnelle :
. Une ostéoporose généralisée ;
- au niveau du crâne :
. un amincissement de la voûte.
- au niveau des os longs :
. une coxa-valga bi-latérale ;
. des diaphyses grêles ;
. un élargissement en sablier des métaphyses ;
. une angulation à convexité externe de la diaphyse humérale droite, épaissie à ce niveau (séquelles des 2 fractures humérales).
- au niveau du rachis :
. une platispondylie marquée ;
. une ébauche de vertèbre cunéiforme de DI2 et L I ;
. une absence quasi complète de lordose lombaire
- au niveau du thorax :
. une saillie antérieure du sternum en bréchet, les côtes sont très minces, irrégulières dans leur calibre, obliques en haut et en dedans.

- le bassin est peu modifié
- l'âge osseux est de un an pour I7 mois
- le transit gastroduodénal est normal.

c) examens complémentaires

N.F.S. : 4.200.000 C.R.
9.000 G.B. dont 60 % de P.N.

Ca : lll puis 94 mg/l
Phosphorémie : 46 puis 44 mg/l
Calciurie : 1,5/kg/24 h
Phosphatases alcalines : 3I et 55 u. internationales
Magnésémie : 23 mg/l
V.S. : 78 - lll.

Electrophorèse sanguine : Protéines totales : 74 g/l
Albumine : 54 %
Alfa 1 : 5 %
Alfa 2 : I3 %
Bêta : I4 %
Gamma : I4 %

Le ionogramme sanguin est normal.
Glycémie : 0,64 et 0,90 g/l
Cycle glycémique normal.
Ascorbémie normale.

D'autres examens ont été pratiqués :
Test de métachromasie : négatif.
Chromatographie des acides aminés urinaires : normale.
Q.I. : 90
E.E.G. : normal
Caryotype : normal.

d) examen anatomo-pathologique

Il est pratiqué : une biopsie de la métaphyse supérieure du tibia au trocard de mazabraud.
Ce prélèvement est formé de la superficie vers la profondeur :
. d'un tissu fibreux sans anomalie notable ;
. d'une zone périostée anormale ; le périoste est très irrégulier - le tissu fibreux est lâche, surtout en un point.
. d'un tissu "osseux" cortical qui présente également des anomalies : les canaux de Havers ne sont pas nettement ébauchés. La disposition habituelle lamel-

laire péri-canalaire de la trame n'existe pas. la zone d'os spongieux sous-jacent est réduite à deux portions de travées dont l'aspect est subnormal.

EN CONCLUSION : Anomalies de la corticale et du périoste. L'ossification parait incomplète. Le fragment d'os cortical est en fait représenté par une trame conjonctive dense qui ne parait pas ossifiée. Ces images sont très nettement évocatrices de la dysplasie périostale de Porak et Durante.

e) évolution

L'enfant a présenté plusieurs clochers fébriles jusqu'à 39° - non expliqués - Il est rendu à sa famille.

4) GENETIQUE

Enfant unique. Père en bonne santé. La mère a eu une puberté tardive ; elle souffre d'une importante dystrophie thoracique nécessitant une rééducation et une physio-thérapie.
Les collatéraux sont bien portants.

RESUME

Maladie de Porak et Durante vérifiée par l'anatomo-pathologie. L'évolution est ici relativement favorable puisque l'enfant n'a présenté que deux fractures depuis sa naissance ; mais il a un important retard staturo-pondéral et psycho-moteur et une dystrophie thoracique.
La mère est certainement porteuse de la tare.

OBSERVATION N° 6

FER..... Thierry, né le 9 mars I966, est hospitalisé le I.I2.I966, à l'âge de 9 mois, pour des vomissements, une anorexie, une stagnation pondérale et un important retard psycho-moteur.

1) HISTOIRE DE LA MALADIE

- A l'âge de 4 jours, il est opéré pour une occlusion duodénale par pancréas annulaire. L'évolution en est très rapidement favorable.
  Un transit gastro-duodénal de contrôle, pratiqué à 3 mois, ne montre pas de rétrécissement intestinal.
- A 7 mois, il est hospitalisé à Tarbes, pour une diarrhée et des vomissements, avec déshydratation.
- A 9 mois, il est hospitalisé à Toulouse, pour une anorexie et le bilan de son retard staturo-pondéral et psycho-moteur.

2) HOSPITALISATION

a) <u>examen clinique</u>

- Le retard staturo-pondéral est net :
  - T. : 66 cm = - 2 DS : correspond à 6 mois
  - P. : 5 kg 980 = - 3 DS : correspond à 3 mois
  - P.C. : 4I cm = correspond à 3 mois
- Le retard psycho-moteur est important ; il est constamment immobile, ne tient pas sa tête, ne s'intéresse pas à l'entourage et ne donne pas de sourire réponse.
- Les membres inférieurs sont en flexion.

- La morphologie faciale est anormale, du fait :
  - d'une implantation basse des oreiles ;
  - d'une chevelure importante ;
  - d'yeux globuleux ;
  - d'un microrétrognathisme ;
  - de sclérotiques bleues.
- Le crâne est élargi dans son diamètre bi-temporal et aplati dans le sens antéro-postérieur.

b) examen radiologique

L'ostéoporose généralisée est en faveur du diagnostic de maladie de Lobstein.
- au niveau du crâne :
  - amincissement des os de la voûte ; les os de la base sont plus ossifiés que ceux de la voûte ;
  - élargissement du diamètre bi-temporal donnant un aspect de crâne à rebord.
- au niveau des membres : le rapport corticodiaphysaire est diminué ;
  - les os sont minces ;
  - d'assez nombreuses striations transversales peuvent traduire des séquelles de microfractures sur les os des membres inférieurs ; il existe un renflement métaphysaire inférieur des humérus.

L'âge osseux est normal
Le rachis est normal.

c) examens complémentaires

Le bilan phospho-calcique est normal.
La recherche d'une maladie musculaire s'est révélée négative
Electromyogramme normal
Phosphocréatinine kinase : normale.
Transaminases : normales
Aldolases : normales
Le dye-test de la toxoplasmose est négatif
En outre, le reflexogramme et le test à la tri-iodo-thyromine marquée sont normaux.
La cholestérolémie est à 2,25 g/l

RESUME

Maladie de Lobstein, à traduction uniquement radiologique, associée à une encéphalopathie d'étiologie inconnue.

OBSERVATION N° 7

MAD..... Martine, âgée de 4 ans, est hospitalisée le I3.2.I956, pour le bilan d'une fragilité osseuse.

1) ANTECEDENTS.

La grossesse et l'accouchement sont normaux. L'enfant, née à terme, pesait 2 kg 900.
A 3 mois, un eczéma de la face succède à un abcès rétro-auriculaire gauche. La conséquence en est la suppression de l'alimentation lactée du 4e au 9e mois.
L'enfant marche à I7 mois.

2) HISTOIRE DE LA MALADIE.

L'histoire clinique est celle d'une fragilité osseuse constitutionnelle puisque l'on note :
- A I7 mois, lors des premiers pas, une fracture de la partie supérieure des 2 os de l'avant-bras gauche.
- A 20 mois, à la suite d'un faux pas, une félure du plateau tibial droit,
- A 24 mois, à l'occasion d'une chute, une fracture des 2 os de la jambe gauche,
- A 3 ans, une fracture de la première phalange de l'index gauche.

3) HOSPITALISATION.

a) examen clinique

Il est normal en dehors des sclérotiques bleues ; d'une peau sèche et écailleuse.

En particulier, l'audition est normale ainsi que le développement psycho-moteur.

b) examen radiologique

Il existe :

- une ostéoporose modérée des régions métaphyso-épiphysaires contrastant avec une ostéocondensation diaphysaire,
- un épaississement important du périoste sur tous les clichés,
- des crosses fémorales discrètes.

Le crâne est normal.

c) examens biologiques

B.W. : négatif
N.F.S. : normale
Calcémie : II3,8 mg/l
Calciurie : 7,2 mg/kg/24 h
Phosphorémie : 42,6 mg/l
Phosphatases : I3,44 u. Bodansky

4) GENETIQUE.

L'enquête est négative : absence de fragilité osseuse dans la famille.

RESUME

Maladie de Lobstein cliniquement typique.La première fracture survient à I7 mois, 3 autres surviennent en 2 ans 1/2.
Mais radiologiquement : images d'épaississement du périoste et d'ostéocondensation diaphysaire - enquête génétique négative.

OBSERVATION N° 8

PAS..... Fabienne, née le 30.4.I967, est hospitalisée le I5.3.I968 à l'âge de I0 mois 1/2, pour une hypotrophie et une hypotonie généralisée.

1) ANTECEDENTS.

- grossesse normale, avec prise de médicaments au huitième mois pour une raison inconnue.
- accouchement très rapide, 3 semaines avant terme.
- poids de naissance : 2 kg 900
- cri immédiat, mais cyanose.

2) HISTOIRE DE LA MALADIE

Il est noté dès la naissance une dyspnée lors des pleurs et de la prise des biberons et une hypotrophie pondérale. Il n'a pas été précisé si l'enfant avait des fractures.

En juillet I967, un état asphyxique aigu, avec cyanose généralisée et mousse aux lèvres, se résoud spontanément.

En Février I968, à l'âge de I0 mois, elle est hospitalisée à Foix, pour une diarrhée aiguë et un syndrôme infectieux pulmonaire avec état asphyxique et cyanose. Elle pèse 4 kg 960 (- 4 D.S.) L'auscultation révèle un important souffle systolique de l'aire précordiale. Les syndrômes infectieux pulmonaire et intestinal évoluent favorablement mais en raison de l'hypotrophie pondérale persistance, elle est hospitalisée à Toulouse le I5 Mars I968, à l'âge de I0 mois 1/2.

a) examen clinique

P. : 4 kg 550, inférieur à - 4 DS, correspond à 1 mois 1/2
T. : 63 cm , inférieur à - 3,5 DS, correspond à 4 mois 1/2
PC : 43 cm, en rapport avec l'âge

- dyspnée avec cyanose lors du cri, ce dernier évoquant la maladie du cri du chat (mais le caryotype est normal).
- signes de déshydratation extra-cellulaire.
- déformations multiples des membres :
  - les bras sont grêles ;
  - les avant-bras sont épais ;
  - les courbures tibiales sont convexes en DD ;
  - les extrémités sont boudinées par épaississement de leur massif osseux.
- déformation du thorax en carène,
- les sutures crâniennes sont largement ouvertes, ainsi que la fontanelle (la ponction de l'espace sous-dural droit ramène 3 ml d'un liquide xanthochromique),
- sclérotiques bleutées,
- épicanthus,
- un eczéma recouvre les épaules et le thorax.
- l'examen révèle :
  - un souffle systolique d'intensité 5/6
  - quelques râles bronchiques ;
  - une hépatosplénomégalie ;
  - des adénopathies multiples ;
  - une hypotonie généralisée.

b) examen radiologique

Affirme en dehors d'une énorme hypertrophie ventriculaire gauche le diagnostic de fragilité osseuse constitutionnelle.
En effet, il existe : - une ostéoporose généralisée ;
- les corticales des os longs sont très minces avec élargissement de la médullaire, des séquelles de fractures (2 sur le fémur droit, une sur le fémur gauche, une sur le tibia gauche, et une sur l'avant-bras gauche).
Les métaphyses fémorales inférieures sont élargies en massue, et on retrouve les courbures tibiales antéphysiologiques.
La qualité des clichés faits au lit ne permet pas d'étudier le crâne et les côtes.

c) examens biologiques

Caryotype normal.
Hypoprotidémie avec hypogammaglobulinémie.
Réaction de Brandt positive.
Bilan phosphocalcique : Ca : 84 mg/l
P : 26 mg/l
Phosphatases alcalines : 32 U.B.
Lipides - Cholestérol - N.F.S. : normaux
Hémostase (sous antibiotiques) : hypocoagubilité globale.

4) EVOLUTION

Le I7 Mars I968, l'état de l'enfant s'aggrave ; les crises de dyspnée avec cyanose nécessitent une respiration assistée.
Un fond d'oeil révèle des hémorragies diffuses.
Un trou de trépan explorateur, montre un hématome sous-dural gauche avec oedème cérébro-méningé.
Elle décède le I8 Mars I968.

5) EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Il permet de découvrir :
- un volumineux canal artériel
- un épanchement pleuro-péritonéal,
- un hématome sous-dural,
- les lésions pulmonaires inflammatoires non suppurées évocatrices d'une atteinte virale banale,
- les perturbations considérables de l'ossification périostée.

6) GENETIQUE

Les parents et collatéraux de l'enfant sont cliniquement sains.

RESUME

Enfant profondément hypotrophique, décédée à l'âge de IO mois 1/2, d'un hématome sous-dural et d'un volumineux canal artériel, dont l'étude radiologique a permis de découvrir une fragilité osseuse constitutionnelle.

REVUE DE LA LITTERATURE

ETUDE CLINIQUE

On peut distinguer deux formes cliniques à la fragilité osseuse constitutionnelle selon qu'elle débute avant ou après la naissance.

1/ La forme anté et péri-natale ou maladie de Porak et Durante, Elle survient in-utero, l'enfant naît porteur de multiples foyers de fractures tant anciens que récents, lui donnant sa morphologie bien particulière.

2/ La forme post-natale ou maladie de Lobstein. Elle se traduit par des fractures apparaissant classiquement à l'âge des premiers pas.

En fait, cette classification est commode sur le plan clinique, mais elle est quelque peu artificielle, tous les intermédiaires étant réalisables entre les deux maladies.

LA FORME ANTE ET PERI-NATALE OU MALADIE DE PORAK ET DURANTE

I - La gestation et la naissance de l'enfant dysplasique.

I/ - La gestation est normale dans la majorité des cas ; il n'y a pas plus d'accidents chez les mères d'enfants dysplasiques que dans la population générale.
Les mouvements foetaux surviennent à la date normale, mais ils sont rares et de peu d'amplitude, ou bien ils diminuent progressivement à l'approche du terme. L'utérus peut être petit par rapport à la date de la gestation.
La durée de la grossesse est le plus souvent normale.

2/ - L'accouchement est toujours plus rapide que normalement, du fait de la malléabilité extrême du foetus.
Les manoeuvres sont exceptionnellement nécessaires, même pour des présentations très dystociques. L'accouchement se fait le plus souvent en présentation céphalique, mais la fréquence des présentations du siège est très élevée.
Parfois, il est possible d'entendre des craquements, dûs aux fractures lors du dégagement.
Aucune étude systématique des annexes n'a été faite.
En conclusion : il n'est pas possible de prévoir cliniquement la naissance d'un enfant dysplasique.

II - Description clinique

I/ - Aspect général. Le nanisme micromélique et le crâne parcheminé sont très évocateurs.
Le nouveau-né a une taille réduite, de 4I cm en moyenne, au lieu de 50 : avec nanisme micromélique dysharmonieux.
Le poids est inférieur à la normale. La tête, molle, est proportionnellement plus volumineuse que le reste du corps.
Les membres, déformés par de multiples fractures, sont courts, épais et trapus, souvent incurvés.
Il est anormalement immobile, n'essayant de bouger ni la tête, ni les membres.

2/ - Le crâne. La tête est supportée par un cou apparemment court, du fait de bourrelets et de sillons.
Le crâne est plus ou moins volumineux, mais déformé : il est aplati d'avant en arrière, selon la position de la tête sur l'oreiller.

L'hydrocéphalie est fréquente, d'apparition progressive. La chevelure est très abondante, elle s'implante très bas sur la nuque.

a) la voûte est en général peu ossifiée, donnant à la palpation l'impression soit d'une balle de caoutchouc, soit d'une balle en celluloïd.
Dans les formes de gravité moyenne, la voûte réalise une lame papyracée ou parcheminée, facilement dépressible avec sensation de crépitation fine.
Par endroits, on peut palper des îlots fermes, traduisant une ébauche d'ossification, comparables à des os wormiens séparés par des sutures serpigineuses. Les sutures sagittales et coronales sont larges, elles continuent la fontanelle antérieure, dont les angles très ouverts peuvent atteindre en avant la glabelle. La fontanelle postérieure se prolonge en avant par la suture sagittale.
Une suture latérale peut exister.
Les sutures et fontanelles sont de consistance membraneuse.
Dans les formes majeures, la voûte est remplacée par une enveloppe membraneuse dépressible, permettant de palper les circonvolutions cérébrales.
Dans les formes légères, on note simplement un craniotabès.

b) les os de la base sont mieux ossifiés. Le développement de portion rétro-auriculaire du temporal rend le diamètre bi-temporal plus important que le diamètre antéropostérieur, de telle sorte que l'indice est brachycéphale.

3/ - La face. Les dysmorphies faciales sont inconstantes. Il n'y a généralement pas de fractures.
On peut noter : . un visage triangulaire ou carré ;
. un nez en bec de perroquet ;
. un menton proéminant ;
. une voûte palatine déformée, car mal ossifiée ;
. des yeux saillants parfois associés à une exophtalmie.
La coloration bleutée des sclérotiques est inconstamment retrouvée ; d'interprétation difficile à cet âge, car elle peut être physiologique jusqu'à l'âge de I8 mois.

4/ - Les membres. Leur atteinte permet d'affirmer la maladie.
Les membres inférieurs sont plus atteints que les membres supérieurs ; les déformations prédominent au niveau des segments proximaux, et sont responsables de la micromélie rhizomélique.
Ils sont boudinés, trapus, courts, incurvés ou déformés, surtout : déformations réalisant des angulations quelquefois saisissantes, des crosses, des torsions, traduction de multiples foyers de fractures.

Le revêtement cutané apparait alors trop long et forme des bourrelets séparés par des sillons de direction inattendue.
Les extrémités sont normales, quelquefois menues.
On peut également noter une hyperlaxité ligamentaire importante responsable d'une certaine hypotonie.
Les fractures sont provoquées par des traumatismes insignifiants, elles semblent peu douloureuses ; les ecchymoses sont discrètes quand elles existent.
Les membres fracturés peuvent être inertes.
La palpation extrêmement douce révèle :

- une mobilité anormale ;
- une crépitation ;
- des fragments osseux , pour la fracture récente.

Les cals osseux se traduisent par des nouures, des renflements, isolés ou multiples sur un même segment de membre.

5/ - Le tronc, est un peu moins souvent atteint. Il faut noter sa brièveté.

a) la cage thoracique : le sternum est projeté en avant ; le gril costal est mou. On peut y noter de nombreuses nouures costales, séquelles d'anciennes fractures. Elles sont réparties au hasard le long des côtes, avec un maximum dans les régions présternales et prévertébrales. Les nouures sont plus ou moins volumineuses.

b) la colonne vertébrale est incurvée, on peut noter une cyphose, ou une scoliose, ou l'association des deux. Elle peut présenter des tassements.

c) la ceinture scapulaire : les omoplates sont toujours indemnes ; les fractures de clavicules sont fréquentes, provoquées par l'accouchement. Elles consolident par un cal souvent hyperplasique.

d) le bassin est souvent déformé, les fractures sont rares.

6/ - Autres troubles observés :

a) la peau est fine. Le panicule adipeux sous-cutané autour des membres est à l'origine de bourrelets épais, limités par de profonds sillons.
Elle donne une sensation d'hypotonie et de laxité importante.

b) l'appareil auditif. La surdité survenant en général dans la troisième-quatrième décade de la vie et les malades mourant avant cet âge, elle n'a pas le temps d'apparaitre.

c) l'abdomen, est un peu gros et saillant.Les hernies ombilicales et inguinales sont fréquentes.

d) appareil dentaire : les dents de lait apparaissent plus ou moins tardivement ou pas du tout. Elles sont petites, translucides et s'usant vite.

e) appareil psycho-moteur. Le développement psychique est normal, il n'y a pas de troubles neurologiques à la naissance. Il peut exister des troubles de l'excitabilité musculaire. Une importante hyperlaxité ligamentaire est fréquente, associée à une hypotonie musculaire.

LA FORME POST-NATALE OU MALADIE DE LOBSTEIN

I - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.

- classiquement, la maladie se manifeste par une ou plusieurs fractures spontanées ou provoquées par un traumatisme minime à l'âge des premiers pas.

- en fait, bien d'autres circonstances peuvent présider à la révélation de la maladie, point sur lequel Maroteaux et Lamy (67) ont bien insisté :

. dorsalgies s'accentuant à la marche, traduction d'un tassement vertébral ;
. troubles ou retard de la marche par hypotonie musculaire ; hyperlaxité ligamentaire ; luxations récidivantes ;
. perturbations du développement statural ou déformations squelettiques :
  - insuffisance staturale ;
  - malformations crâniennes ;
  - brièveté du tronc ;
  - saillie sternale antérieure ;
  - cyphoscoliose ;
  - déformation des membres.
. fractures inhabituelles par leur siège, leur date d'apparition

- fracture initiale concernant le rachis ;
- fracture des métacarpiens ;
- fractures apparues tardivement vers vingt, trente et même trente-cinq ans dans un cas.

C'est dans ce cas que l'enquête familiale sera instructive, pouvant révéler une hypoacousie ou une coloration bleutée des sclérotiques.
L'examen radiologique du squelette peut alors confirmer le diagnostic.

II - ASPECT GENERAL DU MALADE

Il est très variable selon la gravité de la maladie. Mais très souvent, les malades ont un "air de famille" : ils sont minces, graciles et petits. Le visage est souvent triangulaire, le crâne est volumineux, élargi à la base.
Les mains et les pieds sont fins et longs.
Dans les formes graves, l'aspect est identique à celui de la maladie de Porak et Durante.

III - LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

La fragilité osseuse constitutionnelle d'apparition tardive est caractérisée par la triade symptomatique :

- fragilité osseuse ;
- sclérotiques bleues ;
- troubles de l'audition.

Elle est en fait rarement retrouvée au complet. Mais cette maladie généralisée du tissu conjonctif peut toucher également la dentition, les ligaments, la peau et les phanères, le système cardio-vasculaire. Enfin, rien n'empêche la fragilité osseuse constitutionnelle d'être associée à d'autres maladies héréditaires ou non.

A/ La fragilité osseuse.

Elle règle le pronostic fonctionnel de la maladie. Pour Lobstein elle en était le signe essentiel. En fait, elle est loin d'être constante, elle est le deuxième signe, par ordre de fréquence, de cette maladie. Le premier étant la teinte bleue des sclérotiques.
Elle est rarement isolée.
Elle revêt une sévérité des plus variables.
Elle se traduit par une diminution de la résistance du squelette aux traumatismes, d'où fractures ; et aux pressions, d'où déformations.
Sa traduction peut n'être que radiologique, sous la forme d'une ostéoporose.

I/ - Les fractures.

a) date d'apparition des premières fractures. Elle est très variable. Il est des cas où elle est très précoce, dès les premiers jours de la vie ; d'autres plus tardives, à l'âge adulte (une observation à 95 ans).
Ces fractures peuvent survenir à tout âge selon la gravité de la maladie. Il existe d'ailleurs des formes sans fracture.
Leur fréquence diminue avec l'âge, il est rare d'en noter après l'adolescence. Elles peuvent réapparaitre après la ménopause.

b) leur nombre. Tous les intermédiaires sont retrouvés entre les cas sans fracture et les formes très graves (Maroteaux et Lamy (67)).
Si l'on tient compte des fractures sub-cliniques, le nombre des fractures devient extraordinaire. Dans la majorité des observations, ce nombre varie entre 3 et IO. Dans les formes graves, un nombre de 30, 40 et même 70 fractures peut être rencontré.

c) le traumatisme initial. Les fractures peuvent être considérées spontanées, tellement est minime, insignifiant ou nul, le traumatisme qui parait les avoir déterminées.
Parfois, il est impossible d'affirmer le caractère pathologique d'une fracture, car l'importance du traumatisme initial peut être difficile à apprécier, surtout s'il ne se produit qu'une ou deux fractures.

d) leur siège. Elles peuvent atteindre n'importe quel endroit du squelette, avec une prédilection pour la diaphyse des os longs, surtout le fémur. Elles prédominent au niveau des os des membres les plus mobiles et les plus sujets aux traumatismes : les membres inférieurs.
L'oléocrâne est très fragile, sa fracture est provoquée par l'appui sur le coude ; elle passe facilement inaperçue, laissant comme séquelle une limitation de l'extension du coude. Pour Maroteaux et Lamy (67), les fractures du rachis sont relativement fréquentes et marquent parfois le début apparent de la maladie. Elles atteignent rarement les os courts, exceptionnellement les os plats.
Le siège de la fracture initiale peut ne pas orienter vers la fragilité osseuse, il faut tenir compte des autres données cliniques, para-cliniques, génétiques.

e) les symptômes accompagnateurs : ils sont discrets.
Les fractures ne s'accompagnent habituellement pas de grands déplacements.
L'ecchymose, le gonflement et les déformations sont minimes la douleur est modérée.
Elles peuvent passer tout à fait inaperçues, ou se manifester par des hématomes sous périostés.
Certaines formes partielles, non diagnostiquées, peuvent se traduire par une monoplégie transitoire évoquant une poliomyélite antérieure aiguë (Maroteaux et Lamy 67).

f) leurs types. Elles vont de la fissure sous périostée à la fracture comminutive en passant par la fracture transverse à arêtes nettes. Elles siègent habituellement au milieu de la diaphyse ; le déplacement est absent ou minime.

g) leur évolution. La consolidation est bonne, elle se fait dans les délais normaux en général.
Parfois, et de préférence sur le fémur, il se développe un cal hypertrophique par hématome secondairement calcifié, évoquant cliniquement une tumeur maligne : d'autant plus que la fracture initiale a pu passer inaperçue.
Localement, on note le développement d'une masse solide, avec douleur, chaleur et rougeur de la peau. Cet épisode peut également s'accompagner de fièvre, hyperleucocytose et d'une augmentation de la V.S. (Maroteaux et Lamy 67).
Les pseudarthroses sont très rarement signalées.

2/ - Les douleurs osseuses.

Elles sont souvent articulaires, majorées par l'aggravation de la maladie.
Les douleurs vertébrales sont fréquentes, traduisant des microfractures ou malformations vertébrales.

3/ - Les déformations squelettiques.

Elles sont possibles à tous les niveaux.

a) malformations du tronc. Le tronc est tassé du fait d'une scoliose, d'une cyphose, ou de l'association des deux, et d'un aplatissement vertébral.
Le sternum est projeté en avant, en bréchet, donnant au thorax un aspect de carène. Dans les formes sévères, ces modifications ne sont pas toujours l'apanage des formes graves, et il existe des observations à nette prédominance vertébrale dans lesquelles les membres sont relativement peu modifiés, voire sans aucune fracture, l'examen radiologique seul, permettant le diagnostic (Maroteaux et Lamy 67). Le bassin peut être déformé.

b) malformations des membres. Elles sont extrêmement variables dans leur mode et leur importance.
Chez le grand enfant, il faut insister sur les incurvations tibiales à convexité antérieure simulant une déformation en lame de sabre, due à la malléabilité osseuse.
Les crosses fémorales à convexité externe sont très fréquentes, d'autres anomalies peuvent s'observer : rendant le diagnostic difficile si elles sont isolées.
Ce sont : les pieds bots ;
les luxations rotuliennes ;
les luxations récidivantes ;
les ruptures tendineuses ;
l'affaissement de la voûte plantaire ;
l'arachnodatytilie.
(Maroteaux et Lamy 67).

c) malformations du crâne. Elles sont souvent retrouvées, mais le crâne peut être normal. Il est souvent mou à la naissance. Dans les cas les plus nets, il présente la déformation caractéristique du crâne à rebord : il y a affaissement progressif de la voûte avec saillie de l'occipital, des deux bosses frontales et surtout des temporaux, lui donnant un volume supérieur à celui de la face. La partie supérieure du pavillon de l'oreille est rabattue en dehors et peut former un angle droit, quelquefois même aigu avec la partie sous-jacente du pavillon.
L'apparence est celle d'un crâne fortement dolichocéphale, et pourtant l'indice crânien est nettement brachycéphale.
Elle apparait le plus souvent après dix ans d'évolution.
On peut simplement observer : une saillie des bosses frontales, un simple élargissement transversal, une certaine disproportion entre le crâne plus grand que normalement et la face plutôt petite.
L'étude clinique es radiologique du crâne est très importante dans les cas de diagnostic difficile - (Maroteaux et Lamy 67). La grande fontanelle peut se fermer très tard.

B/ L'insuffisance staturale.

Elle est variable, et en grande partie secondaire aux déformations squelettiques : incurvation des os longs, scoliose, platyspondylie. Dans beaucoup de cas, il est difficile d'affirmer, de ce fait, l'existence d'un défaut de croissance des os longs, bien que la sévérité du nanisme le fasse suspecter : dans certaines observations, les déformations modérées des os longs et du rachis ne peuvent expliquer une insuffisance staturale importante.

Il semble donc exister :

- un nanisme primitif du aux troubles de l'ossification ;
- un nanisme secondaire du aux déformations squelettiques.

C/ Le syndrôme oculaire

I/ - Les sclérotiques bleues

De nombreux auteurs en font le signe le plus fréquent de la maladie. La coloration de la sclérotique est plus ou moins accusée, allant du bleu pâle au bleu très foncé. La répartition de la coloration n'est pas nécessairement uniforme. Elle est présente dès la naissance, mais elle peut être difficile à affirmer en raison de la teinte bleue physiologique des sclérotiques jusqu'à l'âge de I8 mois. La coloration peut enfin être normale.

2/ - Les signes secondaires

La couleur marron de l'iris serait fréquemment rencontrée, de même que l'hypermétropie.

3/ - Les associations décrites

Desvignes et Coll. (27) ont décrit chez une femme atteinte de fragilité osseuse des anomalies cornéennes bilatérales curieuses :

- une sclérokératite à la partie supérieure de la cornée ;
- une cornea plana,
- circonvenue en arrière par un anneau blanc ;
- une membrane transparente se détachant de la face postérieure de la cornée, à bord supérieur libre ;
- une kératite bulleuse secondaire unilatérale.

Il a été signalé (d'après Cremeau 37, Lejeune 58, Desvignes 28) :

- une myopie associée à un nystagmus et à une dyschromatopsie "bleu-jaune" ;
- une myopie avec dégénérescence de la retina mulcularis ;
- une chorioretinite ;
- une kérato-cornée ;
- une mégalocornée ;
- des taies cornéennes ;
- une ectopie du cristallin ;
- un glaucome ;
- un arc sénile prématuré ;
- une exophtalmie (le fond de l'orbite étant repoussé en avant) ;
- un embryotoxon.

D/ La surdité.

La diminution de l'acuité auditive qui va de la simple hypoacousie à la surdité complète, peut être retrouvée dans 20 à 30 % des cas environ. Elle est uni ou bilatérale. Elle débute généralement entre 20 et 30 ans, parfois aux âges extrêmes de la vie. Elle peut être quelquefois décelée plus précocement en pratiquant des examens audiométriques. Elle débute par une surdité de transmission, et se complète plus tard par une atteinte de la perception (Clerc I7, Cinca et coll. I6). Elle présente cliniquement les caractères de l'otospongiose.
L'étude acoumétrique (Clerc I7) révèle une surdité mixte avec atteinte des fréquences graves puis des fréquences aiguës, signes de Bonnier, paracousie de Willis, signes d'ankylose stapedo-vestibulaire, signe de Gellé négatif.
L'évolution se fait par poussées.
L'étude audiométrique (Clerc I7) met en évidence des courbes de surdité mixte bilatérale avec encoche de Carhat, bien souvent d'évolution rapide avec une atteinte précoce et marquée de la conduction osseuse.
Clerc et Chevance (I8) l'attribuent à une ankylose stapedo-vestibulaire due à la répétition de microtraumatismes.
Il faut signaler la possibilité d'une surdité de perception qui serait alors due à une fracture du rocher, véritablement exceptionnelle.
Zerba et Stucchi (97) attribuent l'hypoacousie chez un malade à un syndrôme labyrinthique harmonique de type déficitaire, probablement dû à une lésion primitive de l'appareil de perception.
Chez deux autres malades,la surdité serait due à des hémorragies cochléaires consécutives à une fragilité vasculaire particulière ou à des microtraumatismes rejetés par lésions du mésenchyme et de l'ectoderme.

E/ La dystrophie dentaire.

Elle est variable et inconstante (Maroteaux et Lamy 67). Les dents sont de mauvaise qualité, leur implantation est défectueuse. On peut trouver des dents translucides, jaunâtres ou friables, se cassant très facilement en pain de sucre, et présentant des caries précoces (Maroteaux et Lamy 67 ; Lynn 6I), des taches laiteuses. Les racines sont plus courtes que normalement (Lynn 6I). Les deux dentitions peuvent être retardées, et même la seconde peut être absente.

F/ L'hyperlaxité ligamentaire.

Elle est très variable d'un sujet à l'autre. Elle est considérée comme le quatrième symptome de la maladie. Elle est responsable de foulures, entorses, luxations à répétition, ruptures tendineuses pouvant se produire pour des traumatismes minimes. Elle peut réaliser des pieds plats, des pseudo pieds-bots, des positions anormales des articulations, des troubles de la marche.

C/ Les autres symptomes de la maladie.

I/ - Les troubles musculaires. Il a été signalé des troubles de la contractilité électrique des muscles sans prédominence pour les membres qui ont été fracturés. Ils consistent en un affaissement de la contraction au courant faradique et en une forte diminution de l'intensité de la contraction au courant galvanique avec modification très particulière de la forme de la contraction : au lieu de l'angle aigu normal avec ascension rapide, puis descente rapide ; la courbe est arrondie avec descente lente rappelant celle qui est normale pour la muscle lisse. Ces troubles sont mal expliqués. Les hernies sont fréquentes.

2/ - Les troubles cutanés. La peau est fine et translucide. La fragilité capillaire peut se révéler à son niveau sous forme d'hémorragies cutanées. Les cicatrices sont fréquemment larges ou chéloïdiennes. Reid (8I) a décrit l'association de la maladie de Lobstein à une poïkilodermie congénitale, chez une femme de 25 ans présentant une hyperkératose généralisée mais prédominant aux extrémités, une dystrophie hypertrophique des ongles des pieds, des télangiectasies en plaque sur les jambes et une pigmentation étoilée, rouge puis brunâtre, sillonnée de varicosités capillaires rouges. La peau est atrophiée au centre du réseau. L'association entre les deux maladies a été recensée 8 fois. Relias et coll. (82) ont décrit chez un garçon de I5 ans, atteint de maladie de Lobstein, une dermatose perforante, serpigineuse de Lutz-Miesches, maladie très rare, associée dans un tiers des cas à des dysplasies intéressant le tissu élastique. Il s'agit d'une prolifération du tissu élastique du tiers supérieur du chorion et du derme papillaire, tendant à s'éliminer comme un corps étranger, par perforation de l'épiderme. C'est une dermatose chronique évoluant par poussées suivies de rémissions. L'association entre les deux maladies a été décrite 7 fois.

Il a été également reporté des associations de fragilité osseuse constitutionnelle avec :

- une atrophie maculaire de la peau ;
- une anétodermie (taches atrophiques, arrondies, violacées ou nacrées, siégeant sur la face d'extension des membres, le flan et le dos) ;
- une pigmentation café au lait irrégulière.

3/ - Les troubles des phanères. Les cheveux sont minces et fragiles, implantés bas, les ongles sont cassants, présentant fréquemment des taches laiteuses.
Des cas d'alopécie ont été décrits.

4/ - Les troubles cardio-vasculaires. Il faut signaler une notion nouvelle qui n'a pas encore fait l'objet de nombreuses publications, c'est la survenue possible chez ces sujets de maladies cardio-vasculaires

qui serait directement en rapport avec la dysplasie mésenchymateuse évoquée dans la pathogénie.
Cristiciello (20) rapportent les observations de trois malades qui présentaient la triade : fragilité osseuse, surdité et sclérotiques bleues.
Le premier malade, âgé de 47 ans, présentait une insuffisance aortique sévère, secondaire à une dilatation de l'anneau aortique.
Le deuxième malade, âgé de 43 ans, présentait une insuffisance aortique secondaire à une dilatation idiopathique de l'aorte par hypoplasie de la média.
Le troisième malade, âgé de 50 ans, présentait également une insuffisance aortique sévère, diagnostiquée à l'âge de 34 ans. Il avait : une valvule aortique bicuspide, une fénestration de la valvule pulmonaire, et un anévrysme du feuillet gauche antérieur de la valvule mitrale. Les auteurs ont pu éliminer les causes généralement reconnues à ces affections et les attribuent à l'atteinte généralisée du tissu conjonctif.

- Meckman et Steinberg (46) citent l'observation d'un malade de 27 ans, atteint d'une forme sévère d'ostéogénèse imparfaite et d'une insuffisance mitrale congénitale, le souffle ayant été entendu dès la naissance. D'autre part, une cyphoscoliose sévère déplace en avant et dans l'hémithorax droit, le coeur et les gros vaisseaux.

- Jornod et coll. (47) rapportent l'histoire d'un homme de 30 ans atteint d'un rétrécissement aortique sévère. Les 3 valves sont perforées, rétractées et extrêmement fragiles, de même que la paroi aortique et le fascia lata utilisé pour la valvuloplastie.

De sévères déformations cyphoscoliotiques de la colonne vertébrale peuvent se compliquer de coeur pulmonaire chronique.
On trouve également (Robert J.M. & Coll. 83), dans quelques observations
- un angiome ;
- des migraines ;
- des troubles vasomoteurs des extrémités.

5/ - Le psychisme et les troubles neurologiques. Les troubles neurologiques sont occasionnés par la platyspondylie et les compressions médullaires.
La platyspondylie entraînerait une hydrocéphalie, des troubles cérébelleux bilatéraux progressifs, des atteintes des dernières paires crâniennes, une compression médullaire à hauteur du trou occipital.
Le psychisme est en règle normal. Des troubles mentaux ont été rapportés.

6/ - Les troubles de la crase sanguine. Ils sont discrets ou absents toujours bénins. On peut noter une tendance aux écchymoses, aux épistaxis ou aux hémorragies prolongées après avulsion dentaire.

7/ - Les glandes endocrines. Leur fonctionnement se révèle tout à fait normal.

H/ Les associations morbides.

Elles peuvent être accidentelles, telles que la tuberculose, l'épilepsie..., ou associées à d'autres malformations pouvant être héréditaires, telles que la zygodactylie, l'hexadactylie, la dysostose cleido-crânienne, l'achondroplasie, l'exostose ostéogénique, l'acrocéphalie, la chondrodystrophie ; la maladie d'Ehler-Danlos.
Carey et coll. (I2) décrivent l'association d'une fragilité osseuse constitutionnelle à une autre maladie héréditaire du tissu conjonctif, dans une famille de I02 personnes dont 23 personnes présentaient les signes de l'ostéogénèse imparfaite :

- un homme atteint de fragilité osseuse constitutionnelle épouse une femme atteinte d'une autre maladie héréditaire du tissu conjonctif, dont le diagnostic est compatible avec une forme fruste du syndrôme de Marfan ou avec un nouveau syndrôme récemment décrit.
- trois descendants présentent, enplus des signes de la fragilité osseuse :
  - une arachnodactylie ;
  - une dolichosténomélie ;
  - une selle turcique en pont ;
  - une onychodystrophie du gros orteil droit ;
  - un thorax modérément déformé en carêne et des autres malformations osseuses affectant les extrémités.

Un des trois malades présente en outre un pterigyum coli bilatéral ; un autre souffre dn plus, d'une insuffisance aortique sévère par dilatation de la racine (dont il décèdera à 32 ans).

Il a été récemment rapporté des observations associant l'ostéogénèse imparfaite à des tumeurs et hémopathies malignes, dont certaines étaient familiales :
- Harvey et Rosenstock (I4) citent une famille dans laquelle un enfant de 4 ans, sa mère, son oncle maternel et sa grand'mère maternelle, sont atteints d'ostéogénèse imparfaite. En outre, la grand'mère maternelle est décédée d'un carcinome pulmonaire, le grand-oncle maternel souffre d'un carcinome gastro-intestinal, et les deux arrières grands-oncles et les deux arrières grand'tantes maternels sont morts d'un cancer.

- Ghilchrist et Shore (36) rapportent l'observation de deux soeurs atteintes d'ostéogénèse imparfaite, également retrouvés chez le frère, la mère, l'oncle maternel et la grand'mère maternelle. Au même âge, 4 ans 8 mois et 4 ans 6 mois, elles présentent une leucémie aiguë identique cliniquement et répondant de la même façon à la chimiothérapie, comme chez les jumeaux homozygotes. Il n'existe que cent cas authentiques de leucémie familiale, ce qui pose le problème de facteurs génétiques sous-jacents prédisposant à la maladie.

- Klenermann et coll. (54) rapportent deux observations associant l'ostéogénose imparfaite à un ostéosarcome.
Dans le premier cas, il s'agit d'une fillette ayant présenté des fractures multiples dont trois du fémur droit, ayant nécessité un embrochage diaphysaire à 5 ans 1/2. A 7 ans 1/2, un examen radiologique pratiqué pour des douleurs, révèle une fracture du col du fémur droit, avec opacité nuageuse interprêtée comme une nécrose aseptique de la tête fémorale, puis comme un cal hyperplasique ; quelques mois plus tard, devant l'aspect de néoformation osseuse massive, ce diagnostic est confirmé histologiquement, quoique l'image ne soit pas typique du cal hyperplasique. Trois mois plus tard, il faut se rendre à l'évidence devant l'envahissement pulmonaire massif, entraînant rapidement la mort de l'enfant.
L'autopsie révèle en outre un envahissement de plusieurs os. Histologiquement, il s'agit d'un ostéochondrosarcome, sauf pour une localisation tibiale où la néoformation est ostéoïde.
Dans le deuxième cas, il s'agit d'une enfant de I3 ans, présentant des déformations squelettiques sévères et des fractures multiples. Devant une tuméfaction douloureuse de la cuisse gauche, le diagnostic d'ostéosarcome est posé radiologiquement et histologiquement (forme très peu différenciée). Elle est traitée par la radiothérapie puis elle subit une désarticulation de hanche. Elle meurt 3 ans 1/2 plus tard par extension métastatique pulmonaire et cérébrale.

IV - FREQUENCE RELATIVE DES DIFFERENTS SYMPTOMES.

Les symptômes cardinaux de la maladie sont :
- la fragilité osseuse ;
- les sclérotiques bleues ;
- la surdité

Triade de Van der Hoeve et de Klejn.
Cette triade ne se rencontre, en pratique, qu'à l'âge adulte, étant donné l'apparition tardive de la surdité.Les autres symptômes sont plus rares.
Les symptômes cardinaux sont diversement associés.
L'association : fragilité osseuse - sclérotiques bleues est la plus fréquente.
Le symptôme : sclérotiques bleues est fréquemment rencontré.
La fragilité osseuse, seule, est plus rare.
Les manifestations cliniques sont très variables d'une famille à l'autre mais elles le sont relativement peu au sein d'une même famille.
Un nombre probablement élevé de sujets porteurs de la tare sont cliniquement normaux ; la maladie pouvant se révéler uniquement sur les radiographies.

EVOLUTION

I - EVOLUTION DE LA MALADIE DE PORAK ET DURANTE

Le pronostic de cette forme est encore très sombre. Un grand nombre de ces enfants meurt in-utéro, lors de l'accouchement ou dans les premières heures de la vie. Le cerveau est lésé lors de l'accouchement puisqu'il n'est pas protégé par la boite crânienne. On peut alors se demander si le diagnostic radiologique in utero de la maladie ne devrait pas entraîner l'indication d'une césarienne, évitant ainsi à l'enfant un passage extrêmement traumatisant,par les voies naturelles.

La fréquence initiale des fractures est l'élément le plus important du pronostic de la fragilité osseuse constitutionnelle.

Actuellement, les traitements symptomatiques leur permettent mieux de franchir les caps difficiles.

Les fractures se répètent à un rythme très variable, respectant en général les extrémités. Elles consolident vite, mais en plus ou moins bonne position. Leur répétition, l'hyperlaxité ligamentaire, la faiblesse musculaire expliquent l'importance du retard moteur.Le développement psychique se fait normalement dans la mesure où l'enfant n'est pas abandonné dans son lit. La taille et le poids restent inférieurs à la normale. La fontanelle antérieure se ferme tard, le crâne est plus ou moins déformé du fait de son modelage sur l'oreiller.

S'il survit, le pronostic vital est lié à la localisation de déformation : une cyphoscoliose évolutive compromet gravement ses fonctions respiratoires et cardiaque. Le pronostic fonctionnel est essentiellement lié aux fractures et à leurs suites.

A mesure que l'âge avance, le squelette devient plus opaque aux rayons X, les os courts et trapus deviennent longs et graciles, et l'évolution se confond avec celle des sujets atteints de maladie de Lobstein.

II - EVOLUTION DE LA MALADIE DE LOBSTEIN.

Classiquement, la maladie évolue en quatre stades : tout d'abord, il s'écoule un temps de latence entre la naissance et la date de la première fracture. Puis l'enfant arrive au stade des fractures et des déformations, défini par l'apparition de fractures spontanées et la réalisation de déformations squelettiques, la maladie se stabilisant à la puberté.

Le stade de la surdité débute vers 20-30 ans. Le stade tardif est masqué par une involution ostéoporotique précoce conduisant à une réapparition des fractures spontanées et à une aggravation des lésions squelettiques. La surdité primitivement purement externe, se combine à une surdité interne.

Mais ces stades sont inconstants, ils se recoupent fréquemment, et les manifestations sont très diversement associées entre elles. La première fracture peut apparaitre le jour de la naissance, ou très tard (à 95 ans, dans un cas célèbre), ou pas du tout.

Le stade des fractures spontanées, et de la réalisation des déformations squelettiques est inconstant et de durée extrêmement variable. Tous les intermédiaires sont possibles entre le sujet cliniquement normal et le malade aux os de verre, grabataire, polydéformé et qui n'a jamais marché.

La surdité se voit dans le tiers des cas environ. Elle peut débuter dans les premières années de la vie. Le stade tardif est inconstant.

La taille à l'âge adulte est en général comprise entre 1m20 et 1m60.

Le psychisme est normal de même que la vie sexuelle. Il a été rapporté plusieurs cas de grossesses et d'accouchements chez des femmes atteintes de la maladie. BENDER (5) relate l'histoire d'une primigeste de 34 ans, vue à la I4e semaine de la gestation. Elle mesure 77,5 cm et pèse I8 kg 500 ; elle n'a jamais marché du fait de sévères déformations des membres inférieurs et se déplace dans un fauteuil roulant ou sur un petit tabouret à bascule pendant le travail. Une importante cyphoscoliose limite sa capacité vitale à 500 ml. L'E.C.G. est normal mais microvolté. Le bassin est si petit qu'à la quinzième semaine, le fond utérin est nettement perçu au-dessus de l'ombilic. La distance entre l'appendice xyphoïde et la symphyse pubienne n'est que de 20 cm. Du fait des complications cardio-respiratoires mortelles inévitables, la grossesse est interrompue à la seizième semaine.

L'examen du foetus montre une spinabifida étendue et un rachischisis.

DUNHAM et SPELLACY (29) en trouvent huit cas décrits dans la littérature anglaise (dont l'observation ci-dessus) et en rapportent deux nouveaux :

- toutes les malades présentaient des fractures ;
- 8 d'entre elles avaient les sclérotiques bleues ;
- 9 des anomalies pelviennes

Il y a eu :

- un avortement thérapeutique (ci-dessus)
- 8 accouchements par voie basse ;
- une césarienne ;
- un cas de fracture des 2 branches ischio-pubiennes lors de l'expulsion ;
- 4 enfants étaient normaux ;
- 4 enfants avaient les sclérotiques bleues ;
- 2 enfants avaient un crâne mou ; les sclérotiques bleues et des fractures.

Il faut signaler une notion nouvelle qui n'a pas encore fait l'objet de nombreuses publications : c'est la survenue possible chez ces sujets, de maladies cardio-vasculaires qui seraient directement en rapport avec la dysplasie mésenchymateuse. Les 3 malades de CRISCITIELLO et de ses collaborateurs (20) ont au moment du diagnostic : 47, 43 et 34 ans. Les 2 premiers malades souffrent d'une insuffisance aortique secondaire à une dilatation de l'aorte ascendante. Le troisième malade a présenté les premiers signes cliniques d'atteinte cardiaque à 34 ans. Il est mort à 50 ans présentant des lésions des valvules pulmonaires, aortiques et mitrales, des parois de l'aorte et de l'artère pulmonaire.

Chez le malade de JORNOD et coll. (47) le diagnostic d'insuffisance aortique grave est posé à l'âge de 28 ans. Il meurt à 3I ans.

Chez le malade d'HECKMAN et coll. (42) le souffle cardiaque est entendu dès la naissance. Les troubles fonctionnels apparaissent à 22 ans, dûs à une insuffisance mitrale. Il est encore vivant à 27 ans.

Les auteurs ont pu éliminer les causes généralement reconnues à ces affections et concluent qu'il est permis de penser que dans l'ostéogénèse imparfaite, comme dans d'autres dystrophies héréditaires du collagène, les anomalies cardiovasculaires peuvent ne se révéler que tardivement et jouer un rôle important dans l'évolution de la maladie.

RADIOLOGIE

Le diagnostic de la fragilité osseuse constitutionnelle peut être difficile, en particulier au début de l'évolution de la maladie ou dans les formes frustes.

D'autre part, certaines images sont bien trompeuses, et il convient de bien les connaître, en raison des erreurs dont elles peuvent être la cause et des très graves conséquences pouvant en découler.

L'anomalie fondamentale de l'ostéogénèse imparfaite est constituée par une ostéoporose, dont l'intensité est très variable (Maroteaux et Gilles 66).

Les particularités de chaque segment squelettique seront étudiées successivement.

I - L'ASPECT RADIOLOGIQUE IN UTERO

(Grémeau 37, Toulouse et Ferrand 92).

Dans la forme majeure, exceptionnelle, le foetus est radiologiquement invisible en fin de gestation.

Sur les clichés, apparemment négatifs, il faut rechercher avec attention, les signes suivants, isolés ou associés :

- soit un liseré circulaire, correspondant à la voûte crânienne ;
- soit un liseré régulièrement festoné, traduction du rebord alvéolaire des maxillaires ;
- soit des pièces squelettiques, trapues, floues, hétérogènes, à contours irréguliers mais nets, multiples et souvent par paires (éliminant ainsi un gros calcul) ;
- soit surtout deux pièces osseuses, plus denses que les précédentes, ovalaires, correspondant aux os de la base du crâne.

L'absence de visibilité du squelette foetal sur les clichés standards, impose la prise de radiographies de l'abdomen sous les incidences obliques et transverses, et si nécessaire un nouvel examen une ou deux semaines plus tard (Navanie et Sarzin 73).

Dans les formes moins graves, plus fréquentes, le diagnostic est évoqué sur l'ostéoporose généralisée de tout le squelette, et sur la présence de fractures multiples d'âge différent, siégeant sur les os longs des membres et sur les côtes. Il peut exister seulement sur les os longs, des fractures sans anomalie morphologique notable des os longs.La taille du foetus est inférieure à celle d'un foetus sain du même âge.

Le diagnostic anténatal de la maladie est très important, permettant de prévenir les parents, et de préparer l'accoucheur à une mise au monde très délicate.

II - L'ASPECT RADIOLOGIQUE POST-NATAL

A/ Les os longs des membres.

I/ - Forme précoce "in utero"

Les os sont courts et plutôt massifs.
Le modelage habituel a presque complètement disparu. La diaphyse est amincie, claire et souvent incurvée. La corticale est linéaire.
Au contraire, les métaphyses sont renflées et opaques. Ces images sont souvent modifiées par de nombreux foyers de fractures qui entraînent des cals volumineux à l'architecture mal définie, et des angulations anormales déformant considérablement l'os.
Des fractures récentes ne donnent pas d'images particulières. Les noyaux d'ossification sont normaux. Lors de l'évolution de la maladie, la morphologie osseuse aura tendance à prendre les caractères de la forme tardive.

2/ - Forme tardive

1) morphologie et structure

Les os sont plus courts que normalement, mais ils paraissent longs du fait de leur gracilité. Le périoste semble d'épaisseur normale. La corticale est amincie, linéaire, à l'exception des régions où siègent les cals, où elle est élargie.

La spongieuse est large et pâle.

Le canal médullaire est élargi ; le rapport cortico-diaphysaire est diminué.

La transparence osseuse est excessive, la trame est anormalement visible, lâche et aérolaire, l'ostéoporose est manifeste. Les travées osseuses sont finement dessinées et clairsemées. Elles gardent une densité osseuse normale. Elles sont disposées selon les lignes de force quand leur trajet n'est pas modifié par les macro ou microfractures ou par les incurvations.

Dans la région métaphyso-diaphysaire, on observe souvent des striations transversales occupant toute la largeur de l'os. Elles sont parallèles au cartilage de conjugaison, souvent symétriques et toujours régulièrement espacées. Elles se forment dans une métaphyse non déformée. Elles sont interprétées comme des troubles de l'ossification enchondrale.

Il existe d'autres striations transversales, mais elles n'atteignent pas toute la largeur de l'os. Elles sont rarement symétriques et touchent la diaphyse et la métaphyse à intervalles irréguliers. Elles sont interprétées comme des séquelles de microfractures (Maroteaux et Gilles66) ou comme les témoins de la pression prolongée des charges squelettiques sur des travées anormalement fragiles.
Les points d'ossification apparaissent à l'âge normal. Ils sont souvent cernés d'un liseré dense.

2) les fractures

Les fractures vraies siègent généralement au milieu de la diaphyse des os longs.

Aux membres inférieurs, l'atteinte du fémur est la plus habituelle. Elles sont moins fréquentes aux membres supérieurs. Il faut insister sur celles de l'olécrâne (Maroteaux et Gilles 66). Les os des pieds et des mains sont presque toujours indemnes.

a) les fractures macrotrabéculaires.

Radiologiquement, elles ne se distinguent en rien des fractures survenant sur l'os sain. Tous les types de fractures peuvent se voir : de la fracture sous périostée avec angulation fréquente des fragments à la fracture comminutive. Le trait de fracture est transversal, oblique, spiroïde. Les déplacements et chevauchements sont fréquents. Elles consolident dans les délais normaux. Le cal est de bonne qualité, mieux ossifié que l'os adjacent. Il apparait comme un anneau sombre en virole . Il est plus solide que le reste de l'os. Il peut être encadré de zones de résorption. La consolidation des fractures, en position incorrecte, est responsable en partie des angulations.

b) les fractures microtrabéculaires.

Le diagnostic en est uniquement radiologique. Elles se traduisent par :
- une désorganisation des travées osseuses ;
- des lignes opaques incomplètes métaphyso-diaphysaires
- des taches opaques au milieu de la métaphyse.

c) les cals hypertrophiques
(Maroteaux et Gilles 66)
(Maroteaux et Lamy 67)

Ils peuvent se traduire par une prolifération anarchique qui peut atteindre un volume considérable et envahir la quasi totalité de la diaphyse intéressée, simulant un ostéo-sarcome. Dans cette forme, le fémur est le

plus souvent atteint. Ils peuvent apparaître spontanément ou quelques semaines après une fracture. Ces cals sont parfois multiples et s'accompagnent volontiers de calcifications des membranes interosseuses, voire de spicules ou même de véritables exostoses.

3) les déformations

Elles sont dues soit aux fractures, soit à la malléabilité extrême de l'os. Elles donnent à la diaphyse un aspect allongé et frêle, d'autant plus que les épiphyses restent normales.

Les fractures mal consolidées incurvent et coudent souvent les os de façon brusque. Les incurvations prédominent le plus souvent sur les fémurs, les tibias, prennent souvent un aspect en lame de sabre en dehors même de toute fracture. Les péronés paraissent filiformes.

4) les images trompeuses
(Maroteaux et Gilles 66)

Un défaut de modelage des métaphyses, alors volumineuses, peut donner à l'os un aspect en massue. Une altération épiphysaire peut donner le change avec la dysplasie spondylo-épiphysaire.

Les images pseudo-hystiques se traduisent par des zones géodiques de transparence excessive, siégeant le plus souvent sur la région métaphysaire des os longs. Elles peuvent prêter à confusion avec la dysplasie fibreuse.

Il ne faut pas oublier l'aspect de certains cals hypertrophiques qui peuvent être confondus avec le sarcome ostéogénique.

En début d'évolution, les os longs peuvent sembler normaux ou bien, seul, un segment squelettique est parfois déformé. Keats (52) a observé chez deux malades, atteintes d'une forme identique de la maladie, des images radiologiques particulières à savoir : une ostéoporose généralisée ; des zones multiples d'ostéocondensation, donnant aux os un aspect tacheté particulier, encore plus marqué sur le rachis.

B/ Le crâne

I/ - Forme précoce (Maroteaux et Gilles 66)

Il est volumineux ; mais surtout il n'est pas minéralisé. La voûte peut être représentée par un fin liseré dense dans les régions frontales et occipitales sur les clichés de profil et dans les régions pariétales sur les clichés de face.

Ce liseré peut du reste être absent à la naissance et n'apparaître que secondairement si l'enfant survit. L'ossification va se faire progressivement, mais le plus souvent elle sera anormale, réalisant l'image en mosaïque : cette anomalie est fréquente ; elle est due à la présence de

nombreux os wormiens, soit disséminés à une région plus ou moins étendue de la voûte, soit seulement répartis le long des sutures pariéto-occipitales.

Les os les plus touchés sont : les pariétaux, l'écaille de l'occipital et les temporaux. L'ossification des os de la base est plus marquée.

2/ - Forme tardive (Maroteaux et Gilles 66)

Le crâne est quelquefois normal ; en revanche, il arrive que certaines formes frustes de la maladie ne soient décelées que par ses anomalies. La découverte d'une mosaïque partielle est exceptionnelle chez les sujets normaux.
L'ostéoporose est souvent évidente.
L'aspect le plus particulier est son élargissement transversal lui donnant la nom de crâne à rebord : la voûte agrandie surplombe la base, du fait, de la saillie des régions temporo-pariétales, en même temps du fait de sa malléabilité, il tend à s'allonger dans le sens antéro-postérieur : la zone occipitale est particulièrement développée, mais une dépression supérieure est souvent nette à l'union de l'écaille de l'occipital et des pariétaux.
Les sinus sont très développés.
La voûte crânienne est mince, toutefois son épaississement a été signalé.
Cette déformation transversale est retrouvée dans plus de 2/3 des observations ainsi que l'aspect en mosaïque.
Ces os wormiens sont dans la moitié des cas :
. soit multiples et disséminés dans une zone plus ou moins étendue de la voûte.
. soit répartis seulement le long des sutures pariéto-occipitales, au nombre de IO à 20.
Ils accompagnent le plus souvent le crâne à rebord et à peu près toujours l'impression basilaire.
Cette dernière ne s'observe pas chez le jeune enfant et seulement chez 30 % des adultes jeunes. Elle est souvent discrète et sans traduction clinique, affirmée seulement sur les repères classiques (ligne bi-digastrique et ligne de chamberlain).
Les fractures sont exceptionnelles. La paroi postérieure de l'orbite est parfois repoussée en avant.
La selle turcique est toujours normale. Le squelette facial est normal ou peu développé.

C/ Le rachis

Il est souvent normal. Les fractures sont rarement accompagnées de déplacement et se font surtout par tassement.
Trois signes radiologiques principaux sont à relever :

. la plastipondylie généralisée ou localisée : les corps vertébraux ont tendance à prendre la forme de lentilles biconcaves plus ou moins aplaties. L'espace intervertébral est augmenté.
. l'aspect cunéiforme de certaines vertèbres avec déformation en coin de la partie antérieure du corps vertébral.
. les anomalies de courbure de la colonne vertébrale : cyphose ; scoliose évolutive ou les deux.

La transparence excessive de l'os peut rendre difficile la distinction entre le corps vertébral et les espaces sous et susjacents.
L'anomalie rachidienne peut simplement se traduire par une transparence isolée un peu marquée des corps vertébraux dont la hauteur est également réduite.
Dans les formes sévères, seule la compacte est visible donnant au corps vertébral un aspect en U.
La spinabifida est assez fréquent pour certains auteurs.
Des images particulières ont été observées :
. il a été décrit la "vertèbre barrée" : il s'agit de deux stries horizontales et parallèles siégeant au niveau du corps vertébral et séparées par une bande relativement claire. Elles sont analogues aux stries d'ossification des os des membres et seraient l'indice d'une recalcification traduisant peut-être une séquelle de fracture ancienne.
. chez l'adulte, il a été noté des synostoses entre les corps vertébraux.
. il a été observé dans quelques cas, des costoïdes lombaires allongées et très effilées.
Ces modifications rachidiennes sont responsables d'une brièveté du tronc parfois très marquée, entraînant secondairement des déformations thoraciques avec saillie antérieure du sternum.

D/ Le bassin

Il présente très fréquemment une morphologie anormale.
Outre l'ostéoporose, les anomalies les plus importantes intéressent le cotyle (Maroteaux et Gilles 66). Il s'agit d'un enfoncement du fond de cette cavité dû le plus souvent à la malléabilité excessive de l'os. Il peut s'accompagner d'une déformation plus sévère en coeur de carte à jouer. Les fractures du fond du cotyle ne sont pas exceptionnelles. Le diamètre transversal est réduit. Il peut s'y associer d'autres anomalies : les ailes iliaques sont refoulées en dehors, le sacrum tend à devenir horizontal et il est très souvent concave en avant.

E/ Le thorax

Ses anomalies sont en partie dues aux malformations rachidiennes.

1/ le sternum

Il présente assez souvent une saillie antérieure.

2/ les côtes

Elles sont atteintes surtout dans la forme néo-natale. Les cals fracturaires alignés simulent un chapelet costal. Elles sont irrégulières en épaisseur, présentant des zones rétrécies ou soufflées, condensées ou pseudo-kystiques Par endroits, l'os semble avoir complètement disparu.

3/ les clavicules

Elles sont souvent fracturées dans la forme néonatale. Le cal est volontiers hyperplasique.

CONCLUSIONS

(Maroteaux et Gilles 66).

Il faut insister sur la variabilité de la maladie. A côté des formes classiques où l'atteinte squelettique est sévère et plus ou moins généralisée, il existe des cas ou aucune fracture ni déformation notable des membres ne viennent traduire la maladie. L'étude radiologique complète du squelette se révèle donc indispensable, tant chez le malade que chez ses parents, frères et soeurs.

EXPLORATIONS PARACLINIQUES

I - EXAMENS DE PRATIQUE COURANTE.

Mac Kusick admet en I966 qu'il n'y a aucune modification biologique pathognomanique de la maladie, malgré l'existence de diverses perturbations relevées dans la littérature.
Il en est ainsi pour :

- le métabolisme phospho-calcique ;
- la numération globulaire et la formule sanguine ;
- le myélogramme ;
- la crase sanguine : malgré la constatation fréquente d'une fragilité capillaire et d'un allongement du temps de saignement ;
- les protéines plasmatiques ;
- le fonctionnement endocrinien ;
- le dépistage de la syphilis ;
- l'aminoacidurie : les quelques hyperamino-aciduries familiales décrites sont rapportées à une tubulopathie ; (Martin 59, Onisawa 76) ;
- le caryotype ;

II - EXAMENS SPECIALISES

A/ - L'étude du métabolisme de la proline et de l'hydroxyproline.

Elle fait depuis quelques années l'objet de nombreux travaux notamment dans un certain nombre de circonstances pathologiques parmi lesquelles il faut citer les affections osseuses et les endocrinopathies.

I°) Rappel physiologique. Le collagène représente 30 % des protéines de l'organisme, et 94 % de la matrice protéique de l'os compact. Le squelette contient 50 % du collagène total de l'organisme. Il est particulièrement riche en hydroxyproline et proline (I4 % chacun des acides aminés totaux), peptide retrouvé par ailleurs et à un taux très faible dans l'élastine.
Elle est formée par l'hydroxylation de la proline, après l'incorporation de cette dernière dans la chaîne polypeptidique.
L'hydroxyprolinurie provient, pour la grande partie, du collagène osseux métaboliquement plus actif que celui du tissu conjonctif. (Kocher 55, Hioco et coll. 44).
La fraction d'hydroxyproline éliminée dans les urines ne représente que 3 à I0 % de l'hydroxyproline libérée par destruction du collagène (Kocher 55). L'hydroxyprolinurie libre ne représente environ que 3 % du taux d'hydroxyprolinurie totale, le reste étant combiné aux peptides (Christiaens I5).

2°) Moyens d'étude. Il est actuellement possible d'étudier la prolinurie et l'hydroxyprolinurie, de manière statique ou au cours d'épreuves dynamiques, telles que le test de surcharge à la proline intraveineuse ou orale.

a) L'hydroxyproline : les résultats sont quelque peu discordants :
. LANGLES (56) étudie l'élimination urinaire totale de cet acide aminé chez 20 malades et la compare à celle de 64 sujets normaux. Elle est nettement augmentée chez 16 d'entre eux.
. Elle est normale pour KOCHER (55) chez deux malades.
. Elle est normale ou basse pour GRUSSON (39) dans sept cas (forme tardive).
. L'élimination urinaire totale est très faible chez deux malades de CHRISTIAENS (I5), l'un présentant une forme congénitale, l'autre la forme tardive.
. Elle est basse pour FONTAINE (33) chez deux enfants en bas-âge.

b) la prolinurie :

CHRISTIAENS (I5) a trouvé chez ses deux malades une très faible élimination urinaire de la proline totale.
SUMMER (90) la trouve légèrement augmentée.

c) les tests de tolérance à la proline intraveineuse et orale.

. SUMMER étudie le taux sanguin de la proline après administration orale de cette substance, chez 6 enfants atteints d'ostéogénèse imparfaite tardive et chez un enfant atteint d'ostéogénèse imparfaite congénitale. Dans les deux formes, l'élévation du taux sérique est moins importante que normalement dans les deux premières heures, mais par la suite, la prolinémie

demeure pratiquement la même.
. SUMMER (90) étudie également le renouvellement de la proline après administration intraveineuse de cette substance chez les enfants atteints de fragilité osseuse constitutionnelle, la demi-vie de la proline est de I88 minutes ± 30 minutes. Dans le groupe témoin, elle est de 409 minutes ± I30 minutes ; chez des adultes normaux, elle est de 5II minutes ± I63 minutes. D'autre part, la demi-vie de la proline augmente avec l'âge chez les sujets normaux, ce fait n'est pas vérifié chez les malades atteints de cette maladie.

EN CONCLUSION : Les résultats obtenus sont encore trop peu nombreux, il faudrait pratiquer ces investigations systématiquement chez tous les malades.

A/ - Etude du métabolisme du calcium à l'aide du 45 Ca

MILHAUD (70) a fait cette étude chez un enfant atteint de fragilité osseuse congénitale, comparativement à deux enfants normaux, et chez un adulte atteint de la même maladie. Il a observé :

I°) Chez l'enfant

- une réduction du fond commun calcique de plus de 30%
- une baisse de l'anabolisme et du catabolisme osseux respectivement au tiers et au quart de la normale.
- une augmentation considérable de l'excrétion fécale du calcium endogène.
- une hyperabsorption du calcium au cours de la digestion.
- un bilan moins positif que chez l'enfant normal.

2°) Chez l'adulte

- une diminution du fond commun calcique
- une baisse de l'anabolisme et du catabolisme osseux
- une absorption calcique au cours de la digestion à la limite inférieure de la normale
- une augmentation de l'excrétion fécale du calcium endogène
- un bilan légèrement négatif.

C/ - Etude de la dynamique osseuse à l'aide de la tétracycline marquée

I°) Principe

La tétracycline se fixe sur l'os ; en utilisant une Tétracycline marquée, administrée au début et à la fin d'une période déterminée,

il est possible d'étudier in-vivo, par une biopsie osseuse, le comportement de l'ostéoblaste et la dynamique cellulaire osseuse. L'étude microscopique en fluorescence permet d'identifier deux bandes de Tétracycline séparées par une certaine quantité d'os nouvellement formé pendant cette période.

2°) Les résultats.

a) JETT et RAMSER et FROST (46) ont pratiqué une biopsie de côte chez deux femmes de 3I et 5I ans, atteintes d'une forme sévère de fragilité osseuse constitutionnelle, et ayant reçu un antibiotique contenant de la Tétracycline marquée.
Chez ces deux malades, il n'y a pas d'incapacité généralisée à fabriquer de nouveaux ostéoblastes ou de nouvelles lamelles osseuses, mais il y a impossibilité à ajouter de l'os en quantité normale sur la surface périostée.
Ces faits suggèrent que l'anomalie osseuse se limite à la surface périostée.
Lee en arrive aux mêmes conclusions après avoir étudié les biopsies osseuses de deux enfants.

b) RAMSER et FROST (79) étudient la biopsie osseuse d'une côte chez une femme de 5I ans et trouvent que :
- la formation osseuse se fait trois fois plus rapidement que normalement : ceci prouvant que cette femme peut fabriquer de l'os en quantité supérieure à la normale : ainsi ses ostéoblastes peuvent fabriquer suffisamment de matrice osseuse, ses cellules souches peuvent fabriquer suffisemment de nouveaux ostéoblastes
- le périoste est anormalement mince.
- il existe une activité ostéoblastique et ostéoclastique sur les surfaces périostées et endostales.
- l'anomalie atteint l'ossification périostée.

Ils émettent les hypothèses que : soit ce défaut d'ossification périostée se rattache aux cellules osseuses, soit que les cellules répondent à des signaux défectueux de l'environnement cellulaire.

c) VILLANUEVA ET FROST (96) trouvent à propos de trois adultes atteints d'ostéogénèse imparfaite :
- une élévationsignificative du taux de formation osseuse intracorticale.
- une augmentation nette de la quantité d'ostéones formés annuellement, expliquant la synthèse accrue d'os lamellaire nouveau.
- au niveau de l'ostéone lui-même, l'os se forme à une vitesse à la limite inférieure de la normale
- les auteurs supposent que dans cette maladie l'os lamellaire ne peut s'acdumuler en quantité suffisante sur la surface périostée. Il pourrait s'agir d'un trouble dans le microenvironnement cellulaire.

D/ - Etude du collagène dans l'ostéogénèse imparfaite.

Elle a été réalisée par SOLOMONS (89).

Des échantillons du collagène purifié de sujets sains et de malades atteints d'ostéogénèse imparfaite, sont placés dans des solutions isotoniques de phosphate de calcium à 37°, dans lesquelles on connait la vitesse de formation de l'hydroxyapatite. Le collagène pathologique inhibe complètement la formation d'hydroxyapatite pendant plus de 100 heures à l'inverse du collagène témoin.

L'étude des acides aminés du collagène pathologique à la colonne chromatographique, par rapport à un collagène témoin, montre une élévation de 6 % de la lysine et une baisse de 6 % de l'analine.

EN CONCLUSION : le collagène de l'ostéogénèse imparfaite est un inhibiteur puissant de la minéralisation osseuse.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Etant donné la rareté des pièces anatomo-pathologiques de la maladie de Lobstein, il ne sera envisagé ici que la forme précoce de la fragilité osseuse constitutionnelle.

I - LES OS

A/ - Examen macroscopique

a) les os longs des membres.

Les os sont déformés, raccourcis sur tous leurs segments, irréguliers, en raison d'incurvations diverses et de cals fracturaires.
Ils ne sont pas mous mais cassants, se brisent facilement et s'effritent.
Les épiphyses, le plus souvent normales, peuvent être épaissies à la suite de fractures. Le cartilage semble normal ; le centre des noyaux d'ossification est un peu médullaire.
La ligne d'ossification est nette et droite.
La diaphyse est profondément modifiée :
- gracile si elle n'est pas fracturée ;
- en sablier, si elle est encadrée par 2 volumineuses épiphyses ;
- épaissie ou élargie, si elle est polyfracturée.

Les nombreux cals peuvent lui donner un aspect "en tige de bambou". Son axe est modifié par des incurvations ou des angulations.
Le périoste est épaissi au niveau de la convexité des angulations correspondant aux anciennes fractures.
La corticale est mince et très fragile.
La spongieuse est très vascularisée.
Ces anomalies peuvent être généralisées ou localisées.

b) le crâne.

- Dans la forme majeure, la voûte crânienne n'est qu'un sac membraneux permettant de palper les circonvolutions cérébrales. Il peut contenir de petits fragments osseux se brisant sous les doigts.

- Dans la forme moins sévère, la voûte est faite d'un tissu osseux très mince, donnant à la palpation un e sensation de parchemin crépitant sous la pression. Les sutures et les fontanelles sont largement ouvertes, la fontanelle antérieure pouvant descendre jusqu'à la glabelle. De longues aiguilles osseuses existent souvent au niveau das sutures. Des os wormiens peuvent combler la suture pariéto-occipitale.

- Les os de la base sont bien formés mais peu épais.

- Les os du massif facial sont de forme normale, mais imparfaitement ossifiés.

c) Les autres pièces osseuses.

Les vertèbres sont fragiles, la colonne est plus ou moins déviée.
Les fractures de côtes sont beaucoup plus nombreuses que ne le laissent supposer la clinique et la radiologie. Elles peuvent former des angles rentrants dans la plèvre. Les cals font saillie à l'intérieur ou à l'extérieur de la cage thoracique.
Les clavicules sont souvent fracturées, à l'inverse des omoplates.
Les os du pelvis et des extrémités le sont rarement.

B/ - Examen microscopique

a) Ossification périostale.

- Classiquement,l'ossification périostale est considérée comme l'élément pathologique majeur.
Le périoste est un peu épaissi, fibreux et mal vascularisé, semblable aux tendons et ligaments pour VERA (94). Il peut être normal.
L'os compact est mince, très fragile, sans continuité : il est par endroits absent et remplacé par un matelas cartilagineux anormal dans sa constitution, doublant le périoste en profondeur. Il est formé de travées osseuses irrégulières, minces, courtes, mal orientées, souvent perpendiculaires au périoste. La corticale est aussi anormale dans son étendue, puisqu'elle n'atteint pas la zone métaphysaire.
La spongieuse ne renferme que d'exceptionnelles travées osseuses, fines, disposées irrégulièrement et non concentriquement autour des canaux de Havers en voie de résorption le plus souvent non ostéoclasique. Dans chaque travée, le nombre et l'arrangement des ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes sont normaux. La structure lamellaire de chaque travée, examinée au microscope polarisant, est normale.
Il peut y avoir une ébauche de système Haversien. Les systèmes complets sont rares.
Le nombre et la morphologie des ostéoblastes varient selon les auteurs (GREMEAU 37).

- ROUJEAU (84) à propos de deux études anatomiques d'endants décédés, l'un à 3 jours ; l'autre à 3 mois ; arrive à des conclusions légèrement différentes de celles qu'il est classique de formuler.
L'ossification périostée est très variable suivant les régions, A côté des zones pathologiques caractérisées tantôt, par une absence complète de corticale (le tissu hématopoïétique entrant en contact avec le périoste), tantôt par l'existence de travées osseuses grêles, disposées perpendiculairement au périoste, et séparées, les unes des autres, par un tissu fibroblastique très cellulaire ; l'auteur a pu retrouver des plages où cette ossification périostée était parfaitement physiologique.

b) Ossification enchondrale.

Pour ROUJEAU (84) l'ossification enchondrale est beaucoup moins physiologique que l'on n'a coutume de l'envisager.

- Le cartilage ne possède pas une disposition aussi régulière que normalement avec de hautes colonnes de grandes cellules étagées, colonnes parallèles entre elles et séparées par une mince bande de substance fondamentale. Ces colonnes sont plus courtes, plus sinueuses, réalisant même des amas arrondis de grandes cellules claires. Entre ces travées de chondrocytes altérés, la substance fondamentale est tantôt peu abondante, tantôt au contraire, beaucoup trop fournie.

- Les travées ostéoïdes qui se développent à partir d'un ligne assez régulière ne sont pas elles non plus absolument physiologiques. Elles sont parfois très épaisses, parfois très grêles, tantôt presque jointives, tantôt séparées par des intervalles importants. Elles ont très rarement une disposition parallèle et sont au contraire très vite ramifiées et disposées en tout sens.
TOULOUSE (92) à propos d'un nouveau-né, trouve des anomalies discrètes de cette ossification enchondrale. Les structures cartilagineuses sont sensiblement normales, la ligne d'ossification est régulière. Les travées osseuses sont également anormales, mais à distance de la ligne d'ossification, beaucoup d'entre elles conservent une partie centrale formée de substance fondamentale chondroïde. Elles s'écartent dans un tissu conjonctif lâche où se différencient des ostéoblastes et de rares ostéoclastes.
De petits îlots hématopoïétiques apparaissent très près des couches cartilagineuses.

c) Ossification membraneuse : le crâne.

Normalement (ROUJEAU 84), la compacte mesure 3 à 4 mm d'épaisseur. Le système Haversien est bien différencié. La bordure ostéoïde est continue.

Dans la forme majeure (première observation de ROUJEAU 84), malade TOULOUSE (92) de minuscules îlots ostéoïdes sont répartie irrégulièrement à l'intérieur d'untissu conjonctif riche en fribroblastes, et à substance fondamentale souvent abondante et métachromatique.
Les foyers osseux sont constitués de petits nodules avec, de place en place, des lamelles plus volumineuses englobant alors un ou deux canaux de Havers.
Autour des petits îlots différenciés, la substance fondamentale prend un aspect homogène et contient des amas cellulaires qui perdent leur caractère fibroblastique pour ressembler de plus ou moins près, à des ostéoblastes. Mais surtout, il existe, dans la première observation de ROUJEAU 84,au contact des plus volumineux d'entre eux, une réaction ostéoclasique faite d'amas de cellules géantes qui se moulent sur des incisures creusées dans le tissu osseux.
Au total, l'ossification membraneuse est très anormale par son caractère parcellaire et sa résorption ostéoclasique relativement importante (dans un cas).
Dans la deuxième observation de ROUJEAU (84), l'ossification est normale, au moins partiellement. L'enfant est décédé à 3 mois.

d) Matrice organique de l'os.

Les colorations histo-chimiques de la matrice organique montrent que celle-ci a les caractères du collagène embryonnaire : la substance amorphe n'est pas métachromatique, elle est fortement colorée par l'acide periodique de Schiff et les fibres sont argentaffines. Ces caractères sont ceux d'un collagène immature incapable de fixer les sels calcaires. La coloration métachromatique traduit normalement la présence de mucopolysaccharides fortement polymérisées dans le collagène mature (GREMEAU 37)

e) Les épiphyses sont histologiquement normales.

f) La moëlle osseuse.

La moëlle osseuse présente deux aspects bien distincts :
- en certains points, correspondant aux anciens foyers de fracture, elle est fibreuse, formée de fibroblastes en étoile ou allongés, anastomosés par leurs prolongements, pauvre en éléments figurés.
- Ailleurs, elle est très riche en éléments cellulaires, mais sans travées de spongieuse décelables (ROUJEAU 84).

g) Les cals de fracture.

(GREMEAU 37). Les cals de fracture forment, selon le mode habituel avec précession de modèles fibreux et cartilagineux. L'ossification quoique défectueuse est meilleure à ce niveau. Les travées osseuses sont épaissies, trapues, abondantes, mais irrégulièrement formées et

anastomosées, bien encadrées par des bordures ostéoblastiques. Il a été observé des inclusions chondroïdes ou fibreuses.
Les cals exubérants sont attribués par FONTAINE (33), à la métaplasie osseuse survenant au niveau du traumatisme, par suite d'une hémorragie locale.

II - L'OEIL

Selon GREMEAU 37, on peut retrouver, au niveau de l'oeil : une finesse de la sclérotique ; des sclérotiques d'épaisseur normale ; un déficit en calcium de la choroïde, elle-même d'épaisseur normale. Les troubles de la cornée et de la sclérotique identiques à ceux du derme.
MANSCHOTT (64) a comparé la sclérotique bleue d'un prématuré de 3I semaines, atteint de la maladie, à celle d'un foetus du même âge :

L'épaisseur de la sclérotique pathologique est égale au tiers de la normale, celle de la cornée à la moitié.

La coloration est due à une augmentation de la transparence du revêtement. Il décrit, et ceci pour la première fois, une excavation anormalement profonde du disque optique qu'il explique par un développement insuffisant de la lame criblée.

La sclérotique de ce prématuré prend la même coloration métachromatique, au bleu de toluidine, que la cornée, ce qui pourrait expliquer la transparence.

HERNIGA (MANSCHOTT 64) pense que la transparence cornéenne est due à la nature de sa substance mucoïde qui est normalement différente de celle de la sclérotique. Il est possible de les différencier par le bleu de toluidine. Dans cette observation, la coloration était identique.

III - L'OREILLE

A/ - Examen macroscopique

CLERC (I7) a opéré 7 malades et a observé :
- soit des platines atrophiques de type sénile, bleutées et transparentes, recouvertes d'un mucopérioste épais, blanchâtre et cependant très hémorragique.
- soit des platines épaisses, remaniées, recouvertes d'un mucopérioste épais, blanchâtre et cependant très hémorragique.
- la structure de l'os platinaire est, dans ces cas, celle d'un os fibreux facilement perforable mais hémorragique et saignant.
- Il faut ajouter aussi que les bords de la fenêtre ovale sont en général déformés, soit par des épaississements du canal de Fallope, soit par des exostoses venues du promontoire.

Il en conclut que la surdité dans la maladie de Lobstein est due à une ankylose stapedo-vestibulaire et que cette ankylose ressemble macroscopiquement à celle que l'on rencontre dans l'otospongiose.

B/ - Examen histologique

(CLERC et CHEVANCE I8 ; CHEVANCE I3)

L'os est creusé de géodes allongées, allongées par de minces faisceaux de fibres collagènes.
Les fibrilles collagènes sont moins abondantes que normalement (particulièrement denses habituellement au niveau de la platine). Les fibroblastes sont rares ; les ostéoclastes n'ont jamais été vus.
Le "blue mantel" est absent. Il est caractéristique de l'otospongiose à son début, il traduit l'existence d'une bordure de substance fondamentale calcifiable cernant les foyers. (L'otospongiose est une maladie caractérisée par une ankylose stapedo-vestibulaire ; elle est cliniquement et audiologiquement indiscernable de la surdité de la fragilité osseuse constitutionnelle. Elle en diffère très nettement par sa fréquence statistique. Il a été constaté des microfractures entaillant les bords de la platine).

C/ - Examen histochimique et histoenzymatique

Les substances PAS positives (mucopolysaccharides neutres ou glycoprotéines) sont peu importantes et essentiellement localisées au niveau des fibres collagènes jeunes.
La phosphatase alcaline est retrouvée en faible quantité au niveau des microfractures et en des zones ostéoporotiques bien localisées (cette activité phosphatasique accompagne toujours la constitution d'un os néoformé, en particulier au niveau des cals fracturaires).
Il n'a pas été retrouvé de groupements SH au niveau des platines comme dans l'otospongiose. Ce groupement chimique constitue un index des phénomènes de lyse osseuse.

IV- LA PEAU

VERA (94) a fait une étude histologique de la peau chez quatre malades, chez des enfants normaux du même âge et chez la mère d'un malade, cliniquement indemne.
Le chorion est irrégulièrement diminué en épaisseur. La substance fondamentale est amorphe et abondante. Elle entoure des fibres collagènes minces, dissociés, courtes, parfois tuméfiées, formant une maille lâche et ayant l'aspect d'un collagène immature.
La réticuline est plus abondante que normalement dans toute l'épaisseur du derme. Il n'a pas été retrouvé d'altération des follicules pileux.

La mère d'un malade, cliniquement indemne, présente les mêmes altérations histologiques que son fils. TONINI (9I), chez un enfant atteint de la forme précoce, a trouvé des lésions modérées des fibres collagènes dans le tissu cellulaire sous-cutané et un matériel amorphe finement granulé PAS + contenu des cavités, dissociant les fibrilles conjonctives.
Aucune étude ultramicroscopique n'a été faite, du moins à notre connaissance, mais H.BOUISSOU nous a fait part, au cours de ce travail, des photos ultramicroscopiques qu'il avait eu l'occasion d'examiner : il s'agissait des images de zones sous-épidermiques d'un enfant de 4 ans atteint de la maladie de Lobstein, que le Professeur agrégé CAEN, de Paris, lui demandait de commenter. Les images observées, correspondent bien à la description microscopique de VERA. Les trousseaux de collagène sont grêles avec des fibres bien constituées. La substance fondamentale est abondante. Cette zone sous-épidermique est semblable à celle observée dans le syndrôme de Marfan et les descriptions faites par M. Th. FABRE et H.BOUISSOU pour le Marfan, tout au moins sur le plan trousseaux conjonctifs, paraissent superposables à celles trouvées dans la maladie de Lobstein. Il en est d'ailleurs de même pour une observation d'homocystinurie (Service du Professeur BARDIER), que ces deux auteurs ont eu récemment l'occasion d'examiner. Rappelons que les lésions de la peau vieillissante, toujours dans la zone sous-épidermique, mises en évidence par H.BUISSOU et M. Th. FABRE et JULIAN, sont superposables à celles du syndrôme de Marfan sur le plan collagène : trousseaux minces, fibres parfois isolées, substance fondamentale très abondante.
Les maladies de Lobstein, de Marfan, l'homocystinurie et dans la zone sous-épidermique, des peaux dites vieilles, présentent donc les mêmes modifications.

V - LE DENT

L'émail a été trouvé normal par la majorité des auteurs (GREMEAU 37) mais il y a été noté parfois une pauvreté en calcium, des lacunes, une usure manifeste. La lamina-dura reste intacte. La dentine est la partie de la dent la plus touchée : les odontoblastes, en quantité insuffisante, ne prennent pas leur disposition en épithélium. Les cellules pulpaires périphériques produisent des fibres argyrophiles précollagènes qui ne se transforment pas en fibres collagènes, sauf dans le voisinage immédiat des vaisseaux sanguins (GREMEAU 37).

VI - L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

Les publications ne sont pas encore très nombreuses. Le troisième malade de CRISTITIELLO (20) est opéré à l'âge de 50 ans, pour une

insuffisance aortique sévère : les trois sigmoïdes sont rétractées et cicatricielles.Les 2 sigmoïdes coronaires sont fusionnées, et celle de gauche est arrachée à sa base. Il s'y rattache une sorte de filet fibreux de huit millimètres de long, flottant librement dans l'orifice aortique, et qui se révèle avoir été le bord libre de cette valve elle-même perforée. Il existe une autre perte de substance de cinq millimètres sur cinq, près du bord libre de la valve sigmoïde non coronaire.
Le malade meurt quatre jours après l'opération et la vérification anatomique est faite. Il existe un anévrysme globulaire de un centimètre de diamètre sur la face auriculaire de la valve mitrale antérieure, s'ouvrant sur l'autre face par un orifice de un millimètre de large. Les tricuspides sont perforées près de leurs commissures. Une coronaire accessoire anormale de un centimètre de long naît de l'artère pulmonaire. Les artères coronaires, droite et gauche, présentent quelques plaques athéromateuses éparpillées.
A l'examen microscopique : il n'y a aucun signe en faveur d'une maladie rhumatismale. Des coupes de l'anévrysme révèlent une raréfaction des fibres conjonctives sans aucun signe inflammatoire.
Les parois de l'aorte et de l'artère pulmonaire sont très minces, les lamelles élastiques sont moins nombreuses que normalement, leur largeur totale étant égale aux deux tiers de la normale. Il existe des zones de dégénérescence entre ces lamelles avec accumulation de mucopolysaccharides.
Ces lésions sont compatibles avec le diagnostic de médianécrose kystique. Les valves sigmoïdes, remplacées au cours de l'opération, présentent une hypercellularité traduisant une valvulite guérie ou en voie de l'être. (Par ailleurs, l'examen révèle une péricardite aiguë dont la couche de fibrine atteint par endroit sept millimètres d'épaisseur, et dans le myocarde des zones de fibrose ancienne et d'autres de nécrose aiguë récente). Le malade de JORNOD (47) est opéré à 3I ans, lui aussi d'une insuffisance aortique grave : il est pratiqué une valvuloplastie aortique. On trouve une rétraction des trois valves, plusieurs perforations du tissu valvulaire et des bords épaissis. Après suture des perforations, la prolongation des trois valves rétractées est réalisée par une autogreffe du fascia lata, fixée dansles trois commissures.La fermeture de la valvule est bonne. Il existe une fragilité extraordinaire non seulement des valves aortiques et du fascia lata, mais encore de la paroi de l'aorte et de tous les autres tissus.
Le malade meurt deux jours après l'opération.
L'examen macroscopique du coeur et de l'aorte montre des valves aortiques fibreuses et calcifiées, une hypertrophie cardiaque globale, une aorte étroite.
L'examen microscopique de l'aorte met en évidence :
- plusieurs placards conjonctifs de la taille d'une lentille sur l'intima ;

- des lames élastiques d'aspect normal, mais légèrement écartées les unes des autres par endroits par des dépôts de substance mucoïde.
Il n'y a pas de signes inflammatoires.

D'autres auteurs ont décrit (GREMEAU 37) :
- des calcifications des artères périphériques, cérébrales et pulmonaires;
- des troubles dans les éléments tissulaires conjonctifs des parois artérielles, des altérations des fibres élastiques artérielles ;
- des lésions fibreuses de l'aorte ;
- des parois vasculaires faibles.

VII - LES AUTRES TISSUS

A/ - Le rein

Le troisième malade de CRISTITIELLO (20) est porteur de kystes rénaux multiples à la fois intramédullaires et intracorticaux, probablement congénitaux.

B/ - Les glandes endocrines

Ont toujours été trouvées normales.

C/ - Les muscles

Ils sont habituellement normaux. Chez le malade de TONINI (9I) les muscles droits de l'abdomen sont amplement dissociée par des fibres collagènes.

D/ - Le tissu adipeux

Il se révèle tout à fait normal chez le malade de TONINI (9I)

LE DIAGNOSTIC POSITIF DE LA FRAGILITE OSSEUSE CONSTITUTIONNELLE

I - A LA NAISSANCE (Maladie de Porak et Durante)

Les bases essentielles du diagnostic sont :

- un crâne mou ;
- un nanisme micromélique ;
- des fractures itératives et spontanées se produisant avant et après la naissance ;
- des déformations squelettiques ;
- une ostéoporose généralisée du squelette ;
- des multiples fractures d'âge différent.

II - APRES LA NAISSANCE (Maladie de Lobstein)

La forme typique associe :

1) une fragilité osseuse se manifestant :
   - par des fractures itératives et spontanées ;
   - par des déformations squelettiques ;
   - par une ostéoporose généralisée du squelette.

2) les sclérotiques bleues.

3) une surdité d'apparition généralement tardive.

On retrouve en outre la notion d'une transmission héréditaire le plus souvent dominante, en étudiant les antécédents du malade.
Si le diagnostic de la maladie de Porak et Durante est facile, celui de la maladie de Lobstein peut l'être beaucoup moins ; aucun des signes n'étant constant, le diagnostic peut n'être posé que devant des images radiologiques caractéristiques :

- une ostéoporose généralisée ;
- une mosaïque crânienne ;
- une impression basillaire ;
- une dysmorphie crânienne.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il est quelque peu différent selon l'âge du malade.

I - CHEZ LE NOUVEAU-NE

A/ Les ostéopathies génotypiques.

I/ - L'achondroplasie : est soit une affection autosomique dominante, soit la conséquence d'une mutation récente.
Le crâne est volumineux, le nanisme est micromélique,à prédominance rhizomélique, ce qui peut donner le change avec la dysplasie périostale.
Mais la voûte crânienne est de consistance normale, et les radiographies montrent des incurvations osseuses sans fracture ni cal (Maroteaux 65).

2/ - L'achondrogénèse. Il s'agit d'un nanisme micromélique incompatible avec la vie. Il est très sévère (25 à 36 cm) ; le crâne est volumineux, les membres sont extrêmement brefs, le tronc est court. Radiologiquement, il existe une ostéoporose plus ou moins étendue, des absences d'os, mais pas de fracture. (Maroteaux, Lamy, Robert 68).

3/ - Le nanisme tanatophore. Il s'agit également d'un nanisme micromélique avec un crâne volumineux, les membres très brefs, un tronc de longueur normale mais étroit.
Sur les radiographies, il existe des malformations squelettiques multiples, mais sans ostéoporose ni fracture.
Les troubles respiratoires entraînent la mort en quelques heures.

B/ Les ostéopathies acquises.

I/ - Les fractures obstétricales.Le squelette a un aspect radiologique normal en dehors de la fracture. Il n'y a ni cal formé in utéro, ni déformation crânienne. Il existe la notion de manoeuvres obstétricales traumatisantes.

2/ - L'ostéochondrite syphilitique de PARROT. Elle évoque la dysplasie périostale avec ses pseudofractures. La pseudoparalysie fait suite à une période de gonflements articulaire ou s'installe brusquement sans signes prémonitoires. Elle se traduit par une impotence fonctionnelle motrice d'un ou plusieurs membres. La mobilisation est très douloureuse et peut s'accompagner de crépitation et mobilité anormale.
Mais les autres lésions cliniques, la sérologie et les images radiologiques redressent le diagnostic, (Boissière et Coll. 7).

3/ - La maladie des épiphyses ponctués. Elle peut être découverte à la naissance en raison d'une micromélie rhizomélique. Les membres peuvent avoir deux centimètres de différence ; les limitations articulaires sont fréquentes ; l'extension complète est impossible.
Le crâne est de forme normale, il n'y a pas de fracture. Il existe dans 30% des cas une cataracte complète dès la naissance.
Le diagnostic se fait radiologiquement devant les multiples calcifications de la taille d'un grain de plomb ou d'une tête d'épingle, siégeant sur les extrémités des os (Maroteaux 65)

II- CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT

Le diagnostic peut se poser devant une ostéopathie, un cal hypertrophique, une teinte bleutée des sclérotiques, une hyperlaxité ligamentaire, une surdité.

A/ Les ostéopathies.

Le diagnostic va se poser dans des conditions bien différentes, soit en clinique devant des modifications dysmorphiques, soit sur le plan radiologique devant des images de fractures ou d'ostéoporose.

I/ - Les symdrômes cliniques évoquant le diagnostic d'ostéogénèse imparfaits.

a) Le rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique familial.
Les manifestations cliniques apparaissent au cours de la deuxième année de la vie avec la marche et la station debout.
Il est caractérisé par :
- un nanisme micromélique avec front olympien ;
- des déformations osseuses cliniquement et radiologiquement semblables à celles du rachitisme commun.
- biologiquement, un effondrement de la phosphorémie à IO-25 mg/l, une calcémie normale ou peu abaissée, une clearance rénale du phosphore très élevée. La transmission se ferait selonle mode dominant autosomique, parfois dominant lié au sexe (Royer 85).

b) La maladie de Morquio, pourrait faire l'objet de confusion avec la fragilité osseuse constitutionnelle du fait du nanisme sévère, des déformations thoraciques, de l'hyperlaxité ligamentaire, de l'hypoacousie, des anomalies dentaires.
Mais les images radiologiques sont très différentes et il existe biologiquement une excrétion urinaire des mucopolysaccharides acides (Type kérato sulfate) (Maroteaux 65).

c) La pycnodysostose. Elle est découverte dansla deuxième enfance à l'occasion d'une fracture, de troubles de la croissance staturale, d'anomalies du crâne qui est volumineux avec saillie des bosses frontales et temporales et une absence de fermeture de la grande fontanelle.
Le diagnostic différentiel avec l'ostéogénèse imparfaite se fait radiologiquement. (Maroteaux 65).

d) seront rapidement éliminés sur les radiographies :
- la dysplasie spondylo-épiphysaire : il existe cliniquement un nanisme et une brièveté du tronc. En outre, la platyspondylie de la fragilité osseuse constitutionnelle peut faire l'objet de confusions avec la dysplasie épiphysaire, mais dans cette maladie, les vertèbres sont ovoïdes avec un prolongement antérieur en languette.
- la dysostose cleido-crânienne ; le crâne est volumineux, brachycéphale, avec une saillie des bosses frontales. La fontanelle bregmatique reste ouverte jusqu'à l'âge adulte. Mais il existe une aplasie presque complète des clavicules.
Radiologiquement, il peut exister de nombreux os wormiens sur le crâne, lui donnant un aspect en mosaïque, mais les autres signes radiologiques sont très différents.
- le syndrôme d'Elis Van Crefeld,
- la dyschondroplasie d'Ollier,
- le rachitisme carentiel,
- le scorbut,
- l'ostéose fibrokystique de Reckling Hausen,
- l'ostéite déformante hypertrophique de Paget,
sont facilement éliminés.

2/ - <u>Les images radiologiques de fractures ou d'ostéoporose pouvant faire évoquer le diagnostic d'ostéogénèse imparfaite</u>.

a) Le syndrôme des enfants battus. Les enfants atteints ont en général moins de deux ans. Les fractures s'accompagnent d'une impotence fonctionnelle marquée, d'ecchymoses importantes ; elles touchent principalement les membres et le crâne.
Radiologiquement, elles intéressent la diaphyse et la métaphyse des os longs surtout.

Le décollement périosté est très fréquent, ainsi que la formation de cals volumineux.
Ce sont les seules anomalies osseuses observées.
Ce sont tous des enfants craintifs.
Les parents ou la nourrice reconnaissent rarement les faits.

b) La dystrophie ostéomalacique du prématuré. Elle débute par un ictère probablement d'origine virale accompagné de troubles respiratoires dûs à des fractures de côtes. Ces fractures évoluent en une seule poussée rapidement régressive sous traitement vitamino-calcique. Il s'agit d'un "rachitisme" dû à un trouble de l'absorption des vitamines liposolubles (dont la vitamine B), habituellement secondaire à une insuffisance hépatique.

c) La maladie d'Albers-Schonberg. Dans sa forme tardive, elle peut être découverte à l'occasion d'une fracture spontanée, de déformations des membres secondaires aux fractures, de quelques troubles de la croissance staturale.
Mais l'examen radiologique redresse le diagnostic en montrant une ostéopétrose extrême.

d) Les hémopathies et tumeurs avec fractures pathologiques. Elles font plus ou moins rapidement leurs preuves.

e) Les ostéoporoses généralisées. Elles peuvent poser des problèmes de diagnostic difficile, d'autant plus que l'ostéoporose peut être le seul signe de la fragilité osseuse constitutionnelle.

B/ Les sclérotiques bleues.

La coloration bleutée, isolée des sclérotiques peut être héréditaire. Elle peut être également due à une tuberculose sévère, une anémie, une intoxication par les métaux lourds et à la dyscéphalie à tête d'oiseau.

C/ Le cal hypertrophique.

Du fait de son développement rapide, des signes locaux, généraux et radiologiques peuvent l'accompagner ; il peut être confondu avec :
- une ostéomyélite débutante ;
- un ostéosarcome, ce qui peut conduire à des abus thérapeutiques regrettables ;
- le scorbut ;
- la maladie des exostoses ostéogéniques, donnant une tuméfaction osseuse saillante. La radiographie affirme le diagnostic en le montrant, formée de travées osseuses bien structurées s'insérant sur un fût disphysaire ou métaphysaire normal.

D/ L'hyperlaxité ligamentaire.

Si elle ne s'accompagne pas de fragilité osseuse, elle peut faire penser à la maladie d'Ehler-Danos où l'on peut voir une cyphoscoliose et des pieds bots. Mais : l'examen révèle une cutis hyperlaxita : la peau se laisse étirer comme une feuille de caoutchouc, les longs plis cutanés disparaissent immédiatement dès que l'on cesse la traction. Le revêtement cutané est très vulnérable : développement de cicatrices chéloïdiennes et de pseudotumeurs molluscoïdes aux points de frottement, les ecchymoses et les hématomes apparaissent facilement.

E/ La surdité.

Evoque le diagnostic d'otospongiose, dont elle partage les caractéristiques cliniques et audiographiques.

PATHOGENIE

(I) - LE MESENCHYME ET L'OS

La fragilité osseuse constitutionnelle est une maladie héréditaire du mésenchyme et des tissus qui en dérivent. Elle atteint non seulement le squelette, les sclérotiques et l'oreille moyenne, mais encore les ligaments, les dents, la peau, le système cardiovasculaire.
Il sera envisagé successivement un rappel embryologique concernant le mésenchyme et le squelette, et une étude du collagène et de l'os.

I - EMBRYOLOGIE

A/ Le mésenchyme : (LANGMAN, 57 (figure 1).

Initialement les cellules du mésoblaste forment une mince couche de tissu à mailles lâches de chaque côté de la ligne médiane. Ces cellules prolifèrent pour former le mésoblaste paraaxial : bande longitudinale bilatérale de tissu dense qui progressivement se segmente en massifs métamérisés de cellules épithéloïdes : les somites dont il existe environ quarante paires. A la fin de la quatrième semaine, le somite se différencie en plusieurs éléments. Les cellules situées dans le quadrant médioventral, constituant le sclérotome, perdent leur aspect épithéloïde, deviennent polymorphes, migrent vers la ligne médiane, et entrent en contact les unes avec les autres par de longs prolongements cellulaires, formant ainsi un tissu à mailles lâches, appelé mésenchyme ou tissu conjonctif jeune.
Les espaces entre les cellules, se remplissent progressivement d'une substance gélatineuse sécrétée selon toute vraisemblance par les cellules elles-mêmes.

Ce tissu constitue une sorte de tissu de remmlissage entre les organes. Mais il provient également de l'entoblaste et de diverses régions du mésoderme épithélial, en particulier de la lame fibro-cutanée et fibro-intestinale. Ces cellules mésenchymateuses ont le pouvoir de se développer suivant des directions différentes.
Elles sont à l'origine : des fibroblastes ;
des fibres réticulines, collagènes ou éléstiques
des chondroblastes ;
des ostéoblastes ;
Les portions restantes du somite, dermomyotome et dermotome sont à l'origine des myoblastes;
du derme ;
et du tissu cellulaire sous-cutané.
Les vaisseaux sanguins dérivent des amas cellulaires angioformateurs du mésenchyme intra et extra-embryonnaire, le coeur des amas cellulaires de l'extrémité caudale de l'embryon.

B/ Le développement du squelette (ROYER et coll. 86)

Les os se forment soit à partir d'un moule cartilagineux (ce qui est le cas pour la plupart des os), soit directement par métaplasie du tissu conjonctif (os de membranes , voûte du crâne, mâchoires, clavicules), Puis certains os (diaphyses, os membraneux), subissent une transformation secondaire où l'ossification est assurée par le périoste qui forme des couches successives d'os lamellaires.
Au stade tertiaire, auquel atteignent, sans passer par le stade secondaire, les métaphyses et les épiphyses, l'ossification se fait le long d'axes vasculaires. L'ossification des épiphyses et des petits os apparaît à des âges variables : ce fait est à la base de la mesure de l'âge osseux.

II - LE COLLAGENE

Le tissu conjonctif est constitué de cellules (fibroblastes, histiocytes, mastocytes), plongées dans une "atmosphère" intercellulaire, constituée d'une part par des éléments fibrillaires et en particulier par des fibres collagènes, et d'autre part par une substance fondamentale interstitielle faite avant tout de mucopolysaccharides. Le collagène représente 30 % des protéines d'un mammifère, 94 % de la matrice protéique de l'os compact. Le squelette contient la moitié du collagène total de l'organisme. C'est le tissu le plus riche en cette protéine. Il sera envisagé la fibre collagène et la substance fondamentale.

A/ La fibre collagène

I/ - Son aspect

. Au microscope optique, les fibres apparaissent onduleuses, flexueuses, peu ramifiées, rarement anastomosées. Leur largeur varie de 200 à 2000 Å .

. Au microscope électronique, les fibrilles accusent la propriété d'être striées transversalement d'une façon extrêmement régulière par des bandes sombres alternant avec des bandes claires, leur donnant, chez l'adulte, une périodicité de 640 Å .
Une période comprend une dizaine de bandes intrapériodiques. Cet aspect est dû à l'arrangement des molécules de tropocollagène, forme monomérique du collagène à partir desquelles s'élaborent fibrilles et fibres (Dallemagne et Richelle 2I) (Delaunay et Bazin 24).

2/ - Structure physique (figure 2)

Une molécule de tropocollagène est un bâtonnet rigide de 3.000 Å de long sur I5 de large et de P.M. 300.000.
Chaque molécule est constituée de trois chaînes polypeptidiques composées de I.000 acides aminés chacune et de P.M. I00.000.
Elles sont disposées en spirale autour d'un axe lui-même spiralé, mais de pas différent. Ces molécules de tropocollagène se fixent les unes aux autres en se décalant d'un quart de leur longueur, de telle sorte que les structures identiques se retrouvent et marquent la striation tous les 640 Å (Dallemagne et Richelle 2I, Delaunay et Bazin 25).

3/ - Composition chimique

Elle est identique dans tous les tissus (Miller 7I). La molécule de tropocollagène est constituée de I9 acides aminés différents ; elle est particulièrement riche en glycine, alanine, proline, hydroxyproline, hydroxylysine, cette dernière étant spécifique du collagène. L'hydroxyproline n'est retrouvée par ailleurs que dans l'élastine au taux très faible de 2 %.
Elle dérive de la proline, et n'est pas directement incorporée dans la molécule de tropocollagène. Cette dernière ne contient ni tryptophane, ni cystine. Les deux premières chaînes, alpha 1 et alpha 2 ont une structure presque identique ; la troisième, alpha 3, est très différente (Delaunay et Bazin 24).

4/ - Synthèse du collagène

a) Synthèse des chaînes de la molécule de tropocollagène.

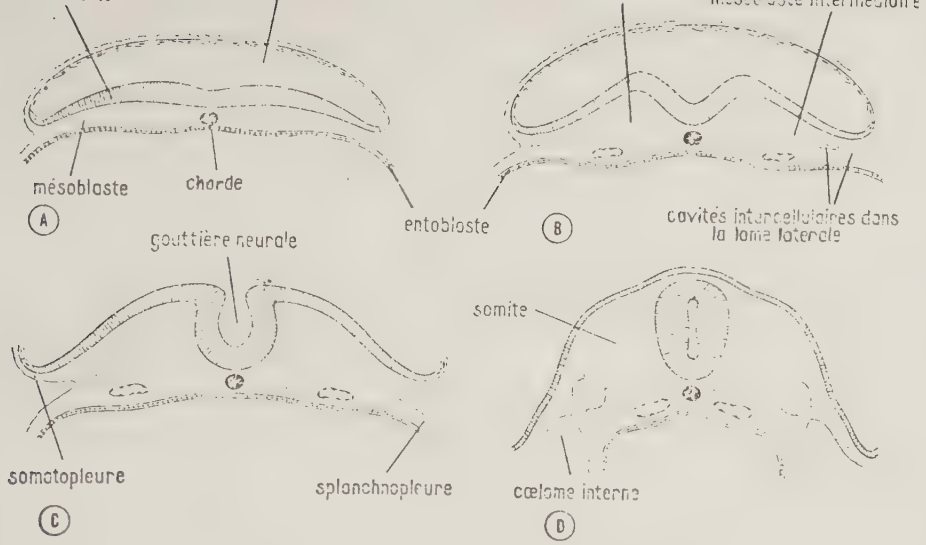


FIG. 1. — *Coupes transversales étagées d'un embryon, montrant le développement du feuillet mésoblastique.*

A, A 17 jours; *B*, A 19 jours; *C*, A 20 jours; *D*, A 21 jours. La fine couche primitive de tissu mésoblastique donne naissance au mésoblaste para-axial (les futurs somites), au mésoblaste intermédiaire (les futurs néphrotomes) et à la lame latérale qui se clive en somatopleure et splanchnopleure intra-embryonnaires limitant le cœlome interne.

2. — Schéma de la structure spiralée de la macro-
collagène. Chacun des trois chaînes polypeptidiques
autour de son propre axe en formant une spire gau
rois chaînes s'enroulent autour d'un axe commun en
spire droite de pas plus long (*b*, *c* et *d*). En *a*, la
eux spires est de 9,3 A et entre deux résidus de p

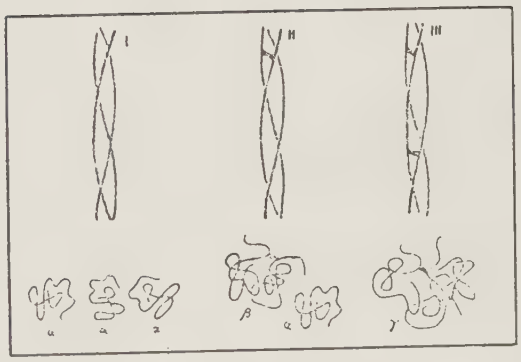


Fig. **3**. — Schémas du tropocollagène et de ses produits de dénaturation. — I. Molécule « jeune », sans liaison intramoléculaire stable. Par dénaturation, les trois chaînes polypeptidiques α se séparent. — II. Molécule plus « mûre », comportant une liaison intramoléculaire stable. Par dénaturation, deux des chaînes polypeptidiques restent liées (composé β). — III. Molécule « âgée », comportant deux liaisons intramoléculaires stables. Par dénaturation, les trois chaînes polypeptidiques restent liées (composé γ).

D'après K. Kühn : «Untersuchungen zur Struktur des Kollagens». Naturwissenschaften, *54, 1967, 101.*

Les chaînes polypeptidiques se forment sur l'ARN des ribosomes des fibroblastes. Etant donné la longueur de ces chaînes, les systèmes polyribosomiques sont volumineux.
L'hydroxylation de la proline se produirait sur le polypeptide naissant (Udensfriend 93), une fois la proline incluse dans les chaînes polypeptidiques encore attachées au ribosome. Quand cette chaîne atteint une certaine longueur et quand elle contient les séquences appropriées pouvant être reconnues par la proline hydroxylase, la proline est transformée en hydroxyproline en présence de certains cofacteurs, tels que : oxygène, acide ascorbique, alpha-cétoglutarate, ion ferreux (Miller 7I).
Udensfriend pense que l'hydroxylation de la proline se fait au même rythme que la synthèse peptidique de telle sorte que la chaîne protéinique achevée est entièrement hydroxylée.
La lysine est probablement transformée en hydroxylysine selon le même processus. Les autres acides aminés sont directement incorporés dans la molécule.

La maturation du collagène, une fois synthétisées les trois chaînes : alpha 1, alpha 2 et alpha 3, repose sur la mise en place de liaisons chimiques de différents ordres. Il faut la considérer au niveau de la molécule et de la fibrille. (Delaunay et Bazin 25)

b) Maturation de la molécule de tropocollagène.

Dans un premier stade, les trois chaînes sont reliées entre elles par des liaisons hydrogènes, instables. La dénaturation sépare les trois chaînes. Puis dans un deuxième stade, il existe une liaison stable entre les chaînes alpha 1 et alpha 2, résistant à la dénaturation. Les deux chaînes restent liées, formant le composé bêta ; la troisième chaîne se sépare des deux autres. Enfin, dans la molécule de tropocollagène âgée, il existe deux liaisons intramoléculaires stables. La dénaturation ne peut séparer ces trois chaînes formant alors le composé gamma.
Le tropocollagène dissous, peut subir le processus d'agrégation en formant des fibrilles anormales s'il se réalise dans des conditions particulières.
Le tropocollagène s'accumulerait dans les vésicules de l'ergastoplasme, puis ces vésicules gagneraient la surface cellulaire et libèreraient par rupture dans le milieu ambiant, les matériaux contenus.
Une prolifération de fibroblastes ne manque jamais de précéder l'apparition des fibrilles.
(Delaunay et Bazin 24 ; Dallemagne et Richelle 2I).

c) Maturation des fibrilles.

Dans le milieu extra-cellulaire, les molécules de tropocollagène se polymérisent par l'établissement de liaisons intermoléculaires, pour former des fibrilles très fines et réunies en faisceaux très lâches, et dont le diamètre et la périodicité augmentant progressivement pour atteindre 640 Å. Les fibrilles se décomposent d'autant plus facilement en molécules de tropocollagène qu'elles sont plus jeunes.

Elles sont entourées d'un matériel amorphe, régressant avec la croissance.

d) Maturation des fibres.

Les fibrilles se réunissent en fibres par l'établissement de liaisons covalentes stables entre les régions hydrophiles ou hydrophobes, des molécules de tropocollagène, les fibrilles, et certains constituants de la trame conjonctive. Il semble bien que les fibres et les fibrilles du collagène ne soient pas simplement en contact avec les éléments de la substance fondamentale, en particulier les mucopolysaccharides, mais qu'elles soient intimement liées avec elles.
L'établissement de ces liaisons dépend du Ph et des forces ioniques du milieu. Le collagène devient mature en deux semaines. Sa dénaturation le transforme irréversiblement en gélatine.
La résistance des fibres et fibrilles est due à la qualité des liaisons intra et intermoléculaires.

5/ - Catabolisme du collagène

Il est détruit par des collagénases vraies, produites uniquement semble-t-il par les cellules endothéliales et épithéliales.
Des protéases du groupe des cathepsines sont trouvées en abondance dans les tissus où se résorbe le collagène, tels que l'utérus.

6/ - Renouvellement du collagène.

La demi-vie du collagène jeune est de deux jours, celle du collagène mature est plus longue. Elle varie avec l'âge et les tissus.
Le collagène à Turnover lent caractérise les tissus stables.
Le collagène à Turnover rapide appartient aux organes à croissance accélérée et à résorption rapide tels que l'utérus et les tissus de réparation.
La carence en vitamine C touche les tissus à renouvellement rapide.

7/ - Facteurs agissant sur la synthèse du collagène

Ils sont assez nombreux et sont en cours d'étude.
La vitamine C, les androgènes, la STH ont une action anabolisante, à l'inverse de la cortisone, des ostrogènes et de l'hormone parathyroïdienne.

B/ La substance fondamentale.

Elle est faite avant tout de mucopolysaccharides et de glycoprotéines polymérisées ou non selon l'âge du collagène. Leur production est sous la dépendance des fibroblastes. Elle est encore peu étudiée.

III - L'OS

A/ Composition du squelette

L'os frais contient 25 % d'eau, 25 % de matières organiques, 50 % de sels minéraux. Cette composition peut varier avec l'âge, en particulier la quantité d'eau diminue avec le vieillissement (Royer et coll. 86).

I/ - La matière organique : les particularités du collagène osseux.

a) Les fibres collagènes

Elles sont fabriquées par les ostéoblastes qui se différencient à partir des cellules mésenchymateuses apportées par les vaisseaux diaphysaires. OWEN a établi le schéma de cette différenciation cellulaire : les fibroblastes se transforment en pro-ostéoblastes, ostéoblastes et ostéocytes. Un seul ostéoblaste produit en moyenne deux à trois fois, son propre volume de matrice avant d'être emprisonné et de devenir un ostéocyte (DALLEMAGNE et RICHELLE 2I).
Les fibres du collagène osseux sont plus larges que celles du cartilage. Leur largeur dépend en outre de l'âge du sujet : elle est de I50 à 500 A chez l'embryon, et de I.500 Å chez le vieillard.
La structure fine du collagène osseux est identique à celle du collagène non osseux dans la structure des chaînes et dans la composition en acides aminés (MILLER 7I). Il est maintenant prouvé qu'il existe dans le collagène osseux des liaisons covalentes stables plus précoces et plus nombreuses que dans le collagène des tissus mous. Ce fait est probablement lié à la fonction spécialisée de la calcification du collagène osseux.
Chez la plupart des vertébrés, le squelette, avant sa complète minéralisation, a un rôle de soutien, et l'établissement rapide de liaisons intermoléculaires stables joue certainement un rôle dans la stabilisation du tissu osseux.
La synthèse du collagène osseux varie avec le nycthémère et diminue avec l'âge.

b) La substance fondamentale

Elle est formée de glycoprotéines (osséomucoïdes) et de mucopolysaccharides plus oumoins polymérisées selon la maturation du collagène.
Les polysaccharides rencontrées dans l'os et le cartilage sont : l'acide chondroïtine sulfurique A et C, l'acide hyaluronique et les kératosulfates, ces derniers apparaissant à la fin de la croissance.
Les éléments précurseurs des polysaccharides sont élaborés par les mitochondries des ostéoblastes et libérés dans la substance fondamentale : dans le liseré pré-osseux où va se produire la polymérisation et la sulfatation de l'acide chondoïtine sulfurique.

Les mucopolysaccharides serviraient d'élément de jonction entre le phosphate tricalcique et les fibrilles collagènes (MALGOUZOU 62)

2/ - Les sels minéraux

Le principal, le phosphate tricalcique, représente près de 75 % du total minéral.
Les autres sels calciques sont : le carbonate de calcium, les protéinates de calcium et phosphore, le lactate et le citrate de calcium.
A côté des sels calciques, les phosphates de sodium et de magnésium et le carbonate de magnésium représentent seulement 4,5 % des sels minéraux de l'os.
Le citrate de calcium joue un rôle d'une réelle importance dans les échanges calciques (absorption, mobilisation du Ca endogène).
Le calcium se trouve surtout sous forme de cristaux plats et hexagonaux d'hydroxyapatite ($3\ Ca^3(PO^4)2\ Ca(OH)2$) qui reposent comme dans un hamac sur les fibres collagènes et baignent dans une solution minérale sursaturée (ROYER et coll. 86).
Mais la phase minérale ne peut être constituée exclusivement d'hydroxyapatite, elle contient aussi un composé de rapport Ca/P inférieur, particulièrement abondant dans le squelette des sujets très jeunes. Au cours du vieillissement du tissu osseux, le taux de pyrophosphates décroît et les os renferment une proportion de plus en plus élevée d'hydroxyapatite. On trouve ainsi, selon l'âge des tissus, des phosphates de rapport Ca/P croissant en fonction de la maturation des sels minéraux. En définitive, le sel imprégnant les tissus calcifiés est formé d'une faible proportion de CaCO3 et d'une quantité beaucoup plus importante d'un phosphate calcique de réseau cristallin, qui peut subir des modifications (DELLAMAGNE et RICHELLE 2I).

3/ - Les cellules (ROYER et coll. 86)

a) Les ostéoblastes

Ils sont retrouvés partout où l'ossification est active. Ils sont riches en phosphatases alcalines, en glycogène, en cytochrome oxydase, en acide ribonucléique. Leur rôle est d'élaborer la substance fondamentale ; mais surtout de fournir l'énergie et du PO4 indispensable à la minéralisation de l'os.

b) Les ostéoclastes

Ils se multiplient dans les zones de résorption intense de l'os.
On ne sait s'ils sont la cause ou le témoin de cette résorption.
Leur rôle, pour certains, étant de phagocyter les débris osseux.

c) D'autres cellules

Elles sont également présentes :
- ostéocytes, qui jouent un rôle nutritionnel ;
- fibrocytes, qui jouent un rôle de soutien ;
- chondrocytes, qui permettent la croissance enchondrale.

B/ L'ostéogénèse

Elle comprend plusieurs stades :

I/ - Formation de la matière protéique pré-osseuse.

Celle-ci suppose un apport et une synthèse de protéines suffisantes, une activité efficace des ostéoblastes, la présence de vitamine C. Elle est favorisée par les hormones sexuelles anabolisantes, les minéralocorticoïdes surrénaux, la vitamine D et la parathormone.
Elle est diminuée par la cortisone (ROYER et coll. 86)

2/ - Minéralisation de la matière protéique et formation du cristal osseux.

Les caractères physiques et chimiques du collagène osseux ne sont apparemment pas différents de ceux du collagène des tendons ou de la peau. Cependant, le squelette subit un processus qui le distingue des autres tissus conjonctifs, il devient le siège de la calcification qui lui donne une dureté caractéristique. Il est évident que la synthèse du collagène et la minéralisation osseuse sont deux activités étroitement liées. L'hypothèse actuelle est que la minéral est déposé à l'intérieur et sur la surface des fibrilles du collagène récemment formées (MILLER 7I). Des groupements appartenant au collagène sont susceptibles de servir de point de départ à la calcification si l'on neutralise certains groupes polaires des fibrilles collagènes comme les groupes NH3 de la lysine et de l'hydroxylysine sans autrement modifier la structure de la molécule, la matrice perd partiellement la capacité de se minéraliser (DALLEMAGNE ET RICHELLE 2I). L'acide chondroïtine sulfurique sert de catalyseur à cette réaction de calcification (MALGOUZOU 62).
Il s'agit d'un stade actif requérant beaucoup d'énergie. La théorie actuellement la plus admise est celle de CARTIER (IO bis) qui souligne et démontre dans une importante série de travaux, le rôle que peut jouer le triphosphate d'adénosine ou A.T.P.
Le glycogène participe à l'ossification : la glycogénolyse (qui se manifeste dans la zone où la minéralisation a lieu), donne naissance à des esters phosphoriques. Ces esters n'interviennent pas directement dans la minéralisation, dans la précipitation du phosphate tricalcique, car leur hydrolyse phosphatasique n'enrichit pas le cartilage en $(PO_4)_2Ca_3$: ils

constituent seulement des termes intermédiaires de la dégradation du glycogène ou du glucose, dégradation exoénergétique qui permet la synthèse de l'A.T.P.
Cet A.T.P. déphosphorylé par une A.T.Pase spécifique, perd son radical pyrophosphate terminal qui se fixe sur le cartilage sous forme de pyrophosphate de calcium : le complexe formé avec la protéine induit le dépôt de phosphate tricalcique dans des conditions de concentrations ioniques où elle ne pourrait avoir normalement lieu. (CARTIER IO bis). Le phosphate tricalcique reste probablement lié à des groupements appartenant au collagène pour former un germe cristallin qui grossit par épitaxie au fur et à mesure que les ions PO^{4} -- et Ca ++ viennent s'y accoler. Ce processus se poursuit jusqu'à ce que la cristal remplisse, par son volume, tous l'espace disponible qui lui est réservé entre les fibrilles collagènes (DALLEMAGNE et RICHELLE 2I).
Dans les tissus conjonctifs, qui ne sont pas destinés à se calcifier les liaisons mucopolysaccharides -collagènes et collagène -pyrophosphates persisteraient, empêchant le déclanchement du mécanisme de nucléation minérale (DALLEMAGNE et RICHELLE 2I).

C/ L'ostéolyse

Il s'agit d'une destruction de la matrice protéique et du cristal, phénomène pouvant débuter par l'un ou l'autre. Les ostéoclastes en semblent les agents naturels. Mais il semble qu'un autre type de résorption est possible sous la forme d'une lyse périostéocytaire : de larges ostéoplastes entourés d'une zone de tissu peu minéralisé, peuvent confluer pour former finalement une cavité de résorption où il existe des modifications de la trame organique (DURIEZ et GHOSEZ 30).

D/ Croissance du squelette

Au cours de cette croissance, le contenu calcique squelettique augmente considérablement
Il existe trois zones de formation du tissu osseux : l'ossification membraneuse, enchondrale et périostée.

I/ - L'ossification membraneuse (schéma n° 4)

(LANGMAN 57). Les ostéoblastes rangés de façon irrégulière se rangent en travées régulières et secrètent une substance collagène, appelée substance pré-osseuse ou ostéoïde, donnant au tissu l'aspect d'une membrane.
A quelques distance des ostéoblastes, cette substance ostéoïde se calcifie. L'os nouvellement formé est toujours séparé des ostéoblastes

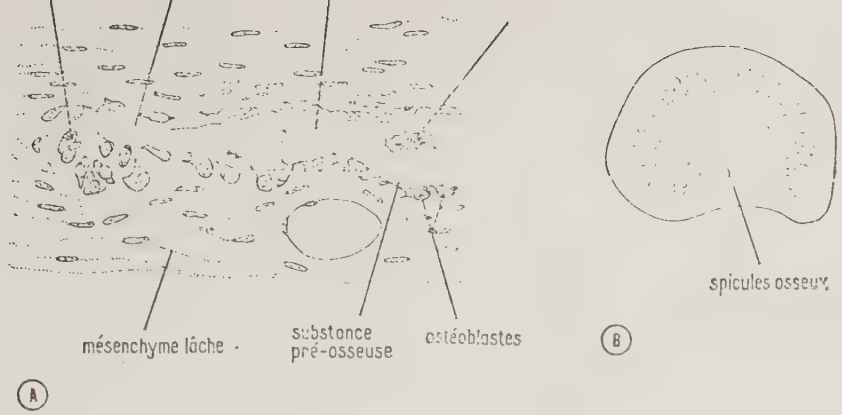
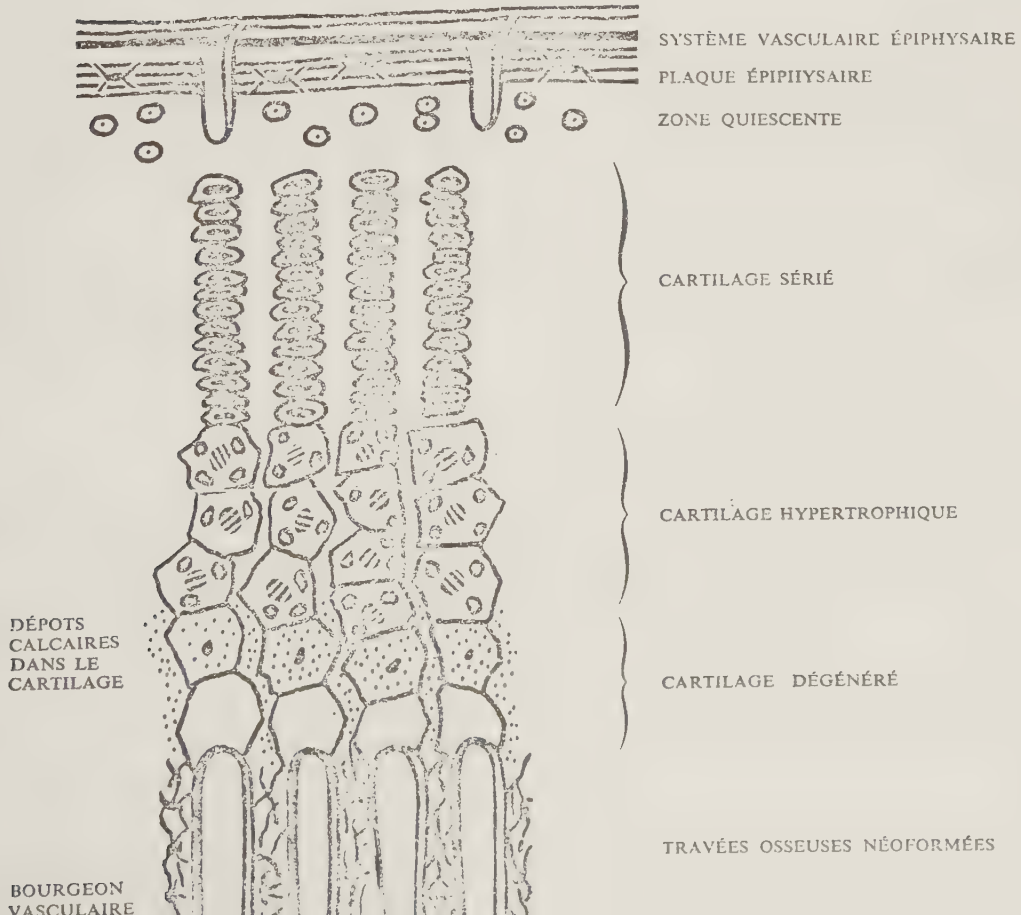


FIG 4. — A, *Schéma du déroulement de l'ossification membraneuse.* Du côté gauche, les cellules mésenchymateuses se transforment en ostéoblastes disposés de façon irrégulière, qui sécrètent la substance pré-osseuse. De *gauche à droite*, les ostéoblastes se disposent en travées régulières qui continuent à sécréter la substance pré-osseuse ou ostéoïde. A quelque distance des ostéoblastes, la substance pré-osseuse se transforme en matrice osseuse, qui se calcifie. L'os nouvellement formé demeure toujours séparé des ostéoblastes par une mince couche de substance pré-osseuse. Remarquez que quelques ostéoblastes sont emprisonnés dans l'os calcifié pour se transformer en cellules osseuses ou ostéocytes. — B, *Représentation schématique d'un os de membrane du crâne, à environ 3 mois* (dessiné d'après une préparation à l'alizarine). On voit la prolifération des spicules osseux du point d'ossification central vers la périphérie.

FIGURE 5

SCHÉMA DE L'OSSIFICATION ENCHONDRALE (emprunté à Lichtwitz[47])



par une mince couche de substance pré-osseuse. Toutefois, quelques ostéoblastes sont emprisonnés dans l'os lui-même : devenant des ostéocytes. De cette façon, on voit se former un certain nombre de spicules osseux en points d'épingle qui avec le temps vont progressivement proliférer de façon radiée à partir des points d'ossification primitifs, donnant naissance à l'os trabéculaire. Parallèlement, un grand nombre de capillaires ont pénétré entre les spicules osseux et les centres d'ossification, formant ainsi un os primitif hautement vascularisé. Lorsque l'ossification du centre primaire est assez avancée, l'ébauche entière est entourée par un mésenchyme dense et vasculaire qui forme le périoste.

A la face interne de cette couche mésenchymateuse, les cellules se différencient en ostéoblastes qui déposent des assises osseuses parallèles à la surface du centre primaire d'ossification. Elles constituent l'os périostique ou os compact.
Conjointement, à l'apparition de nouvelles couches à la surface de l'os, il se produit une résorption ostéoclasique par l'intérieur.

2/ - Ossification enchondrale (MALLET 63) (figure n°5)

Normalement sur les métaphyses, se succèdent enallant de l'épiphyse à la diaphyse, des aspects histologiques très différents, partant du cartilage hyalin pour aboutir à l'os :

a) le cartilage hyalin, anhiste, avasculaire
b) le cartilage proliférant où les cellules se multiplient.
c) le cartilage sérié dans lequel les cellules cartilagineuses constituent des colonnes longitudinales parallèles entre lesquelles se trouve une substance anhiste.
d) le cartilage hypertrophique où dégénèrent les cellules cartilagineuses
e) la couche ostéoïde où s'infiltrent les vaisseaux issus de la substance osseuse, traçant la voie aux cellules conjonctives et apportant les substances minérales
f) enfin, la couche ossiforme.

3/ - Ossification périostée (LANGMAN 5I)

Elle assura la croissance en épaisseur de l'os. Elle a en outre un rôle de remodelage diaphyso-métaphysaire autour du fût diaphysaire, l'os croît par dépôt de nouvelles couches d'os périostique sur la surface externe, associée à une résorption simultanée de la surface interne endo-osseuse. Ainsi s'accroissent les deux diamètres extérieur et intérieur du fût.
Comme l'augmentation du calibre de l'épiphyse est supérieure à celle du fût diaphysaire, la croissance en épaisseur de la métaphyse est différente : l'os néoformé est posé sur la face endo-osseuse, la résorption se fait sur la face externe de l'os.

E/ Organisation de l'os

Le squelette comprend deux types d'os : l'os spongieux et l'os compact.

I/ - L'os spongieux

Il existe au niveau des os courts, des métaphyses et des épiphyses des os longs, des corps vertébraux ; il est formé de fibres osseuses disposées en travées, rayonnantes, séparées par du tissu hémato-poïétique.

2/ - L'os compact

Il existe au niveau des diaphyses des os longs. Il a une structure lamellaire, en coupe, il est formé d'anneaux concentriques, de fibres centrées sur le canal de Havers, qui contient les vaisseaux sanguins. A cet aspect en anneau sur les coupes, correspond une disposition spatiale en cylindres ou ostéones. La direction des fibres osseuses dans les ostéones est variable et s'oriente suivant les lignes de force, assurant à l'os compact une résistance et une élasticité énorme (ROYER et coll. 86)

F/ Rôle du squelette.

Le squelette a un rôle de soutien qui appartient à l'os compact.
Il a également un rôle métabolique très important. Grâce aux échanges dont il est le siège, il permet de maintenir la calcémie à un taux constant. Cette fonction est dévolue à l'os spongieux. Celui-ci a en outre un rôle structural au niveau des corps vertébraux et du col du fémur : les maladies métaboliques du squelette débutent souvent à ce niveau (ROYER et coll. 86).

PATHOGENIE

==========

(2) THEORIES ET PHYSIOPATHOLOGIE DES DIFFERENTS SYNDROMES

I - THEORIES PATHOGENIQUES

Les théories anciennes tentent de faire intervenir des mécanismes aussi multiples que variés pour expliquer cette maladie. Les théories actuelles sont toutes d'accord sur le fait que la fragilité osseuse constitutionnelle est due à une anomalie du mésenchyme. Mais les recherches actuelles ne peuvent en préciser le siège. S'agit-il d'une altération de la composition chimique de la molécule de tropocollagène ? d'une modification de la substance fondamentale ? d'un trouble dans l'établissement des forces ioniques unissant entre eux les différents constituants du collagène ? Des études ultérieures le préciseront.

A/ Les théories anciennes (GREMEAU 37)

Elles doivent être toutes abandonnées

I/ - La théorie de l'étroitesse de l'amnios.

Il y aurait un manque de parallélisme entre le développement du foetus et celui de l'amnios, aboutissant à l'étroitesse de l'amnios vers la neuvième semaine, étroitesse qui gênerait la circulation foeto-placentaire au stade de formation de l'os fibreux. La tête défléchie serait comprimée ; ce qui expliquerait la déformation en crâne à rebord.

2/ - Les théories de l'origine nerveuse de la fragilité osseuse héréditaire.

a) la théorie de l'ostéotrophonévrose de CHARCOT

La maladie serait due à un trouble d'origine nerveuse résultant d'une lésion des cornes antérieures de la moëlle

b) la théorie de l'origine centrale de la maladie

Elle se base sur le fait de la survenue de fractures spontanées chez des sujets présentant des lésions neurologiques centrales.

3/ - Les théories endocriniennes.

Elles sont fondées sur l'observation de quelques anomalies glandulaires trouvées dans un petit nombre de cas de fragilité osseuse héréditaires. Ces associations semblent tout à fait fortuites. Toutes les glandes endocrines, à tour de rôle, ont été incriminées par les partisans de ces théories.

a) L'hypophyse.

Elle agit sur le système osseux, soit directement par l'hormone somatrope, soit indirectement par le truchement des glandes génitalee, des corticosurrénales et de la thyroïde.
La S.T.H. agit surl'ensemble des tissus mésenchymateux et au niveau de l'os sur le cartilage de conjugaison (SIZONENKO 87, 88).
Mais les troubles osseux d'origine hypophysaire sont différents.
Les traitements hypophysaires ne donnent aucun résultat.

b) Les glandes surrénales.

Cette théorie se base sur le fait que les fractures cessent ou sont moins fréquentes à partir de la puberté. En fait, les troubles osseux dus à des anomalies de la sécrétion des hormones génitales sont très différents de ceux de la fragilité osseuse.

4/ - Le rôle des carences vitaminiques.

La vitamine C est un des cofacteurs de la transformation de la proline en hydroxyproline. Mais la thérapeutique par la vitamine C est totalement inefficace.

5/ - L'origine infectieuse de la maladie.

La syphilis et la tuberculose ont été accusées d'être à l'origine de la fragilité osseuse congénitale. Il ne s'agit que d'associations fortuites.

6/ - L'antagonisme rhésus.

Il en est de même pour lui.

B/ Les théories actuelles.

Elles expliquent toutes les lésions de la maladie par une anomalie du mésenchyme.
En effet, tous les tissus atteints sont de nature mésenchymateuse, il en est ainsi pour :
- le squelette : le type de l'altération osseuse est dû à un trouble dans la formation de la matrice organique de l'os et non à un défaut de la calcification.
- les sclérotiques : elles sont très minces.
- l'oreille moyenne.
- la dentine, alors que l'émail d'origine ectodermique, est le plus souvent normale.
- le derme
- la paroi des vaisseaux ; les valvules cardiaques.

1/ - RAMSER et FROST (79) pensent que le défaut d'ossification périostée se rattache aux cellules osseuses, ou bien que les cellules répondent à des signaux défectueux de l'environnement cellulaire.

2/ - SUMMER et PATTON (90) :
. ont trouvé chez les enfants atteints O.I., une demi-vie de la proline très raccourcie : elle est en effet de 188 ± 30 minutes, alors que chez les enfants témoins, elle est de 409 ± 130 minutes.
Ceci pourrait s'expliquer par une augmentation de la pénétration cellulaire de proline ou par une incorporation plus rapide de cet acide aminé dans des voies métaboliques intermédiaires : formation des intermédiaires du cycle de Krebs, ou synthèse d'une protéine cellulaire non spécifique.
. autre hypothèse : il pourrait y avoir substitution d'un acide aminé sur une chaine protéinique.

3/ - TONINI (A.) et coll. (91) :
ou bien : la matrice organique osseuse est altérée et les ostéoblastes n'ont pas la possibilité de provoquer les modifications nécessaires pour assurer une minéralisation normale.

ou bien : les ostéoblastes sont altérés et ne sont plus capables de modifier la matrice organique permettant à l'ossification de se produire.

4/ - HEREWARD et coll. (43).
Il s'agit probablement d'un trouble primaire de la synthèse et de la maturation du collagène affectant la structure en hélice des molécules de tropocollagène ou les liaisons intramoléculaires.
Des études ont montré que les fibres de collagène sont immatures, faiblement entrelacées, peu abondantes, au sein d'une substance fondamentale composés de mucopolysaccharides anormaux.

5/ - Autre hypothèse d'après DELAUNAY
Il pourrait s'agir d'une défectuosité dans les liaisons unissant les molécules de collagène, les mucopolysaccharides, les mucoprotéines entre elles.

II - PATHOGENIE DES DIFFERENTS SYNDROMES CLINIQUES

A/ Les déformations squelettiques.

Plusieurs facteurs isolés ou associés entrent en jeu :

1/ - La malléabilité osseuse.
Est probablement secondaire à des microfractures passées inaperçues pour MAROTEAUX et LAMY (67) et non à une malacie vraie. Le poids du corps va déformer ce squelette malléable. Elle est aggravés par le décubitus et les immobilisations plâtrées prolongées.

2/ - La répétition des fractures et leur consolidation en position vicieuse.

3/ - La laxité ligamentaire

4/ - L'hypotonie musculaire

5/ - L'altération des surfaces articulaires.

6/ - L'immobilisation prolongée, qui entraîne une augmentation de l'activité métabolique de l'os, avec une hyperactivité portant beaucoup plus sur la résorption que sur la fixation calcique. Une immobilisation totale entraîne une forte négativation du bilan calcique dans les premières semaines. Les contractions musculaires maintiennent l'anabolisme osseux à un niveau normal (ANDRE 4).

B/ Le mécanisme des fractures.

La fracture engendre la fracture (REBOUILLAT et coll. 80)

- La fragilité osseuse est responsable des fractures qui portent généralement sur la partie moyenne de la diaphyse des os longs des membres. Elles consolident normalement dans le temps, mais au prix souvent d'importantes déformations des axes diaphysaires malgré un traitement correct.

- Des modifications anatomiques des axes sont responsables de sollicitations mécaniques anormales, les forces ne se transmettent plus dans le sens des diaphyses, mais souvent perpendiculairement à elles. Par là, s'accroissent les chances de fractures :
  - à la marche
  - à la station debout
  - sous la seule action des contractions musculaires.

- Les sollicitations musculaires permanentes entraînent des microfractures de la métaphyse des os longs, à l'origine des déformations progressives, favorisant encore les fractures.

- L'ostéoporose, propre à la maladie, est encore aggravée par la répétition des fractures, le décubitus, les immobilisations plâtrées prolongées.

C/ La surdité.

Pour CHEVANCHE (I3) et ALTMANN (3) cliniquement et audiologiquement il est impossible de distinguer dans leur expression otologique, le syndrôme de Van der Hoeve et l'otospongiose. Ces deux types de surdité constituent un phénomène de convergence pathologique beaucoup plus que les formes cliniques d'une même maladie. Dans le cas du syndrôme de Van der Hoeve, on se trouve en présence d'une pathogénie purement mécaniste, mais agissant sur un os atteint de collagénose. Dans l'otospongiose, l'atteinte du collagène parait secondaire à une atteinte enzymatique.

GENETIQUE

La fragilité osseuse constitutionnelle est universellement répandue. Elle atteint autant le garçon que la fille. Sa fréquence est très difficile à apprécier, elle varie selon la structure médicale du pays considéré et selon la qualité du diagnostic clinique et radiologique.
La fréquence de la maladie de Porak et Durante est peut-être de un pour quarante mille naissances.
en I952, Potter l'apprécie à I/ 60.000
en I957, Porner et Goldman à 1/40.000
en I96I, Freda et coll. à 1/2I.000
Du mois de janvier I957 au mois de décembre I964, il a été observé deux cas de maladie de Porak et Durante pour I3.052 accouchements à la City of London Maternity Hospital (Navani et Sarzin 73).

Actuellement, deux faits sont prouvés avec certitude : (Maroteaux et Lamy 67) :

- la maladie se transmet selonle mode autosomique dominant obéissant aux lois de mendel.
- le gêne responsable de la maladie se manifeste d'une façon extrêmement variable.

La maladie de Porak et Durante peut être considérée comme le résultat de l'expressivité maximum du gêne de la fragilité osseuse constitutionnelle.

Dans les familles atteintes, tous les sujets paraissant être indemnes et réalisant des sauts de génération, doivent donc faire l'objet d'examens

cliniques et radiologiques très poussés, qui révèleront sans aucun doute un signe mineur de la maladie : élargissement transversal du crâne, discrète impression basilaire, constatation de quelques os wormiens près des sutures (Maroteaux et Gilles : il a été souvent signalé, dans les familles atteintes, l'existence de sujets porteurs simplement de sclérotiques bleues ou frappés de surdité, qui sont susceptibles d'avoir des enfants atteints de fragilité osseuse sévère), ostéoporose généralisée. Maroteaux et Lamy (67) ont insisté sur la fréquence de l'atteinte squelettique, atteinte que l'étude radiologique elle-même ne permet probablement pas toujours de déceler. La pénétrance de la maladie est très élevée si l'on tient compte du moindre signe de la maladie.
Il faut rappeler que Vera, Hasbun et coll. (94 et 95) ont trouvé chez la mère d'un enfant porteur de la forme congénitale de la maladie, elle-même cliniquement indemne, les mêmes altérations histologiques du chorion que son fils . La tare peut être présente sous une forme indiscernable par nos moyens d'investigation. Mais, (Maroteaux et Lamy 67) la manifestation variable du gêne rend impossible le calcul de son taux de mutations et rend difficile d'affirmer avec certitude l'existence d'une forme récessive autosomique de la maladie. L'élévation du taux de consanguinité des parents serait en faveur d'une transmission récessive de la maladie dans certaines familles.
Actuellement, il ne semble pas possible de rejeter formellement l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive de la maladie.
La manifestation irrégulière d'un gêne dominant peut expliquer tous ces faits.

TRAITEMENT

Bien qu'il n'existe pas de thérapeutique efficace dans cette affection, il ne faut pas abandonner ces malades à eux-mêmes.

De multiples tentatives médicales ont été faites mais sont restées sans effet. Il en est ainsi des médications antisyphilitiques, vitaminiques, antirachitiques, hormonales ... Le traitement de la fragilité osseuse ne peut être actuellement que symptomatique.

De grands espoirs semblent permis avec le fluorure de sodium. Le pronostic fonctionnel peut être grandement amélioré par la chirurgie orthopédique. Quant à la surdité, elle bénéficie largement des progrès de la chirurgie otologique.

I - LE TRAITEMENT DE LA FRAGILITE OSSEUSE

A/ Les buts.

Ce sont :

- la prévention de nouvelles fractures et des déformations ;
- la conservation d'un état général correct chez ces enfants particulièrement fragiles.
- la lutte contre l'immobilisation prolongée, facteur d'aggravation de l'ostéoporose.
- l'amélioration dupronostic fonctionnel.
- une insertion socio-professionnelle correcte.

B/ Les moyens.

I/ - Le mode de vie : il dépend de l'intensité de la maladie. Il est bien évident qu'un nouveau-né atteint d'une fragilité osseuse sévère requiert plus de soins qu'un enfant de dix ans, qui ne présente qu'un nombre restreint de fractures. Dans l'ensemble, ces sujets doivent mener une existence calme, à l'abri de traumatismes.
Ces enfants ont un développement psychique normal, ils doivent vivre le plus possible au sein de leur famille, sans rester au lit en permanence.
La scolarité et l'orientation professionnelle tiennent chez eux une grande place.
Enfin, leur alimentation doit être strictement normale.

2/ - Le traitement médical.

a) la vitamine D. Ces enfants ne sont pas plus à l'abri du rachitisme que les sujets normaux. Ils doivent donc recevoir des doses quotidiennes de douze cents unités de vitamine D2 environ, jusqu'à I8 mois.
Mais ce traitement vitaminique n'est pas actif sur la fragilité osseuse elle-même.

b) les antibiotiques. Ils sont indispensables pour prévenir ou lutter contreles infections auxquelles ces jeunes enfants sont particulièrement sensibles.

c) les vaccinations sont particulièrement utiles, une coqueluche,le tétanos, une grippe ... pouvant avoir des conséquences désastreuses.

d) les stéroïdes anabolisants. Ils n'ont aucune influence sur l'os, leur seul intérêt pour Maroteaux et Lamy (67) est decombattre l'atrophie musculaire chez des enfants restés longtemps au repos.
Hereward (43) en a étudié les effets sur huit malades atteints de fragilité osseuse constitutionnelle sévère, âgés de 6 mois à I2 ans. Il a utilisé : le NILEWAR (Noréthandrolone), l'ANAPOLON (Oxymethalone), le DURABOLIN (Phényl-Propionate de Nor-androlone), l'ORABOLIN (Ethinyl-oestrelone), et l'association ETHINYL-OESTRADIOL-NILEVAR.

e) le fluorure de sodium. Il est bien connu que l'intoxication chronique par les dérivés fluorés entraîne une précipitation du calcium sur l'os. C'est dans le but de favoriser la minéralisation osseuse, donc de rendre l'os plus solide que le fluorure de sodium est utilisé, chez ces enfants ; mais le recul est encore insuffisant pour en apprécier les effets.
Pierog (77) et Aeschlimann (1) aux Etats-Unis, Gyllenswärd (40) en Suède, Bilginturan (6) en Turquie, rapportent les premières observations de six

nourrissons et enfants traités par ce médicament. Tous ces malades sont atteints de la forme sévère de la fragilité osseuse, avec déformations multiples et fractures rapprochées.
Les doses administrées varient avec les auteurs.
Le nourrisson de Pierog reçoit dès l'âge de un mois 1/2, une dose quotidienne de un milligramme/kg.
Le malade de Aeschlimann en reçoit par jour 5 mg de la 5e à la 54e semaine ; puis IO mg.
Le premier enfant de Gyllenswärd est traité à 5 ans 1/2, avec des doses de 2,5 mg, puis 5,5 mg/jour de fluorure de sodium ; tandis que le deuxième malade en prend 3 mg/jour. Les deux malades de Bilginturan sont traités dès l'âge de un mois 1/2 avec des doses beaucoup plus importantes de 3, puis 6 mg/kg/24h pour le premier ; et d'emblée 6 mg/kg/24h pour le deuxième : soit 30 mg/jour.

f) la thyrocalcitonine. Elle diminue l'ostéolyse et retient le calcium sur l'os. Elle pourrait donc être sssayée.

3/ - Le traitement orthopédique. Il vise essentiellement à éviter une immobilisation prolongée, facteur aggravant de l'ostéoporose. La réduction des fractures doit être douce. L'appareil plâtré est ouaté et léger. Il ne s'arrête jamais au milieu d'une diaphyse. La contention est maintenue pendant les délais habituels (Chigot et coll. I4).
Il faut donc rééduquer de façon active la musculature et les articulations de ces enfants, et si possible les faire remarcher le plus rapidement possible après la survenue d'une fracture.
La rééducation est indispensable après les interventions correctrices, avec ostéotomies étagées et embrochage diaphysaire.
Elle est entreprise en moyenne au bout de six semaines, dès que l'enfant est libéré de son plâtre. Il est encouragé à se mobiliser spontanément, en même temps qu'un rééducateur dirige la récupération des mouvements des articulations de genoux et des chevilles.
Un appareillage est alors indispensable pour les enfants qui n'ont jamais marché, et dont la laxité ligamentaire est particulièrement importante. Il existe fréquemment chez eux, une psychose de la fracture. Mais cet appareil articulé est lourd et encombrant, et est plus ou moins rapidement refusé (Rebouillat 80).

Peuvent être nécessaires :
- des chaussures orthopédiques
- une talonnette pour compenser une inégalité de longueur des membres inférieurs
- un appareillage léger pour pallier à une déficience musculo-ligamentaire
- une coquille plâtrée, un corset pour traiter une scoliose.

4/ - Le traitement chirurgical. Son but est d'une part, de réparer rapidement une fracture et de permettre une mobilisation précoce ; d'autre part, de rendre l'usage des membres très déformés et inutilisables en corrigeant les déformations. Il y a plusieurs méthodes chirurgicales.

a) l'ostéosynthèse. Elle est utilisée surtout en cas de fracture des membres inférieurs. Les plaques vissées, en particulier, permettent une mobilisation précoce (Maroteaux 65).

b) les ostéotomies étagées avec embrochage diaphysaire : (Rebouillat 80).

Le redressement des courbures diaphysaires diminue les contraintes mécaniques anormales etpar conséquent le risque de fractures ; en armant le squelette, elles rendent la marche possible. En limitant la durée du décubitus et des immobilisations plâtrées, elles diminuent également l'ostéoporose et la fragilité osseuse.
En conséquence, les os du crâne se déforment moins ; l'enfant est rendu à son milieu familial.Les déformations sont moindres, et l'enfant attend dans de meilleures conditions, l'heure où la fragilité régresse ou disparaît.
La technique est dérivée de celle de Sofield (Rebouillat 80, Bretonnière 9) : c'est celle de l'ostéotomie et de l'enclouage centro-médullaire à ciel ouvert mais avec un certain nombre de particularités tenant au petit volume, à la fragilité et aux importantes déformations squelettiques. La diaphyse est découverte sur toute sa hauteur par le chemin le plus court. Elle est mise à nu dans le plan sous-périosté, en tachant de conserver des attaches périostées pour chaque fragment. Les ostéotomies sont réalisées au niveau des courbures. Trois à six traits sont généralement nécessaires au niveau des diaphyses. Le canal médullaire est alésé très soigneusement. Il est indispensable d'utiliser un clou ou une broche, le plus volumineux possible, pour offrir un maximum de résistance aux chocs à venir et à la traction musculaire des groupes internes, et le plus long possible, pour éviter à l'os de s'incurver au contact du sommet du clou. A défaut de suture périostée, les muscles, les aponévroses et les plans superficiels sont suturés soigneusement, la plaie est fermée sans drainage, et le membre immobilisé dans un plâtre pour une durée approximative de six semaines. Il s'agit toujours d'une opération minutieuse en raison de la fragilité des fragments osseux qui sont souvent déformés, et dans lesquels il faut créer plutôt que retrouver un canal médullaire.La pose préalable d'une plaque osseuse peut être nécessaire pour obtenir un élargissement diaphysaire permettant la mise en place ultérieure d' un clou. C'est une opération hémorragique, d'autant plus que la fragilité osseuse interdit généralement la pose d'un garrot pneumatique, à la racine du membre.

De nombreux contrôles radioscopiques sont indispensables en cours d'opération pour corriger les erreurs d'axes.
Le mérite de cette intervention revient à Sofield (Rebouillat 80) qui fit sa première tentative en I95I. Il publie en I959 des résultats portant sur 22 cas, soit 80 interventions, avec des résultats très encourageants. MURRAY opère six personnes, WILLIAM pratique cinquante interventions sur douze malades ; ROBERT soixante-huit sur sept malades et REBOUILLAT quarante et une sur huit enfants. MIRBAHA (70) pratique une ostéotomie radio-cubitale chez un homme de 2I ans, dont de multiples fractures des deux os de l'avant-bras, avaient entraîné des déformations considérables et une perte de la pronosupination et de l'extension du pouce. Ce type d'intervention est le plus souvent pratiqué sur le fémur car c'est l'os habituellement le plus déformé. L'âge des opérés est très variable, le plus jeune, celui de Sofield, avait 4 mois.
Dès que les foyers d'ostéotomie sont consolidés, c'est-à-dire en moyenne au bout de six semaines, une rééducation active est entreprise, obligeant l'enfant à se mobiliser au plus tôt.

C/ Les indications.

Le traitement médical doit être entrepris dans tous les cas.
Le traitement orthopédique et l'immobilisation plâtrée assurent toujours la consolidation de la fracture. La réduction et une bonne contention permettent dans la majorité des cas, d'éviter les grosses déformations. Cependant, si les fractures deviennent trop fréquentes, si les déformations, en particulier les crosses fémorales, laissent à penser que les fractures se répèteront inévitablement, il y a intérêt à opérer ces malades pour les redresser et les armer (Rebouillat 80).
Cet auteur, actuellement, opère tous les enfants qui n'ont jamais marché, et qui ne marcheraient jamais, même les plus ostéoporotiques, les plus déformés, les plus âgés. Peut-être changera-t-il d'optique dans quelques années quand il étudiera les résultats éloignés obtenus chez ces malades. Le plus jeune malade de Sofield avait 4 mois. Rebouillat pense qu'il ne faut pas opérer ces enfants avant l'âge de IO mois, en raison de leur fragilité et des difficultés opératoires.

D/ Les résultats.

I/ - Les stéroïdes anabolisants. Les huit malades de Hereward (43) étaient sujets à des fractures répétées. Ces médicaments n'améliorèrent pas, d'une façon évidente, leur état, mais semblèrent, chez certains d'entre eux, tout au moins diminuer la fréquence des fractures.

Les bilans calciques azotés et phosphorés devinrent positifs chez quelques enfants, mais il ne fut observé aucune modification osseuse, aussi bien sur le plan radiologique que sur le plan anatomo-pathologique. L'arrêt du traitement fut marqué par une augmentation de fréquence des fractures et par une majoration du catabolisme osseux. Les effets secondaires nombreux, en limitèrent l'emploi aux formes sévères. Il dut être interrompu dans deux cas : Hereward en déconseille l'administration intermittente.

2/ - Le fluorure de sodium. Les quatre nourrissons de PIEROC, AESCHLIMAN et BELGINTURAN, atteints de la forme congénitale sévère de la maladie présentent plusieurs fractures entre la naissance et le début du traitement à l'âge de 5 et 6 semaines.

- A 3 ans 1/2, le malade de PIEROC (77) est hospitalisé pour un bilan : il n'a pas présenté de nouvelle fracture depuis le début du traitement, et un examen radiologique montre une ossification normale des os longs des membres.

- Le nourrisson de AESCHLIMAN (1) est revu après un an de traitement : sur le plan clinique : la croissance staturo-pondérale est régulière, le malade présente à l'âge de un an, trois fractures minimes.
sur le plan radiologique, la fragilité osseuse est encore manifeste, mais la corticale des os longs s'est nettement épaissie et la trame osseuse est mieux organisée.

- Les 2 nourrissons de BILGINTURAN (6) traités avec de fortes doses de fluorure de sodium, au bout de 5 à 8 mois de traitement : ne présentent pas de nouvelles fractures.
Sur le plan radiologique : il faut noter une consolidation correcte des fractures anciennes, un épaississement de la corticale des os longs, et de la voûte crânienne, et dans le deuxième cas, la disparition de quelques os wormiens et d'une dépression occipitale.

- Le premier enfant de GYLLENSWÄRD (4C) ne marche pas à 5 ans 1/2, âge auquel est entrepris le traitement par le fluorure de sodium. Quelques mois plus tard, il marche à l'aide de béquilles sans que surviennent de nouvelles fractures. Mais à 8 mois après la mise en route de cette thérapeutique, un traumatisme entraîne une fracture fémorale minime. Il se révèle alors que cette médication est interrompue depuis 2 mois. L'enfant est naturellement à nouveau traité, et depuis, il marche presque sans soutien.

- Le deuxième enfant de GYLLENSWÄRD a les membres inférieurs très incurvés. A l'âge de 2 ans 1/2, survient une fracture fémorale droite. Il est alors traité. Un an plus tard, les déformations sont moins marquées, l'enfant ne présente pas de nouvelle fracture.

AU TOTAL : le fluorure de sodium n'a jamais entraîné de signes d'intolérance, et pourtant un enfant est traité depuis 3 ans 1/2 -Le pronostic de la maladie de Porak et Durante est habituellement sombre. Etant donné la facilité avec laquelle les fractures se produisaient avant tout traitement chez ces enfents, il semble peu probable que l'amélioration aurait pu être spontanée. Mais les cas traités relevés dans la littérature sont trop peu nombreux pour en tirer des conclusions valables.

3/ - Les ostéotomies étagées avec embrochage diaphysaire.

a) incidents et accidents. Il s'agit souvent d'une chirurgie longue et difficile pratiquée chez des enfants hypotoniques et souvent en assez mauvais état respiratoire. (Rebouillat 80).
Seul Sofield déplore deux décès dont un par atélectasie pulmonaire massive.
Il est relevé par ailleurs dans la littérature :

- une atélectasie pulmonaire massive régressive chez un enfant atteint de déformations thoraco-vertébrales considérables (Rebouillat).
- 2 paralysies du nerf radial (Rebouillat et Sofield) celle de Rebouillat étant régressive.
- une suppuration superficielle sans conséquence sur la consolidation et le résultat fonctionnel (Rebouillat).
- 2 aggravations d'une ostéoporose préexistante différant de quelques semaines la remise sur pied (Rebouillat).
- une pseudarthrose fémorale après embrochage sur pseudarthrose ancienne (Williams).
- les irruptions de broche à travers la peau, au niveau du moignon de l'épaule et du talon (Robert et Rebouillat).

La broche est remplacée sans incident.
Par ailleurs, certaines broches tendent à remonter dans les parties molles, en particulier de la région trochantérienne et de l'épaule, ce qui demande des corrections ultérieures.
Fait important, il n'a été noté aucun retard de consolidation dans les statistiques de SOFIELD, MURRAY, ROBERTS, toutes les ostéotomies embrochées ont consolidé dans les délais normaux de 6 semaines en moyenne.
Hormis le malade de Williams (qui présente une pseudarthrose du fémur après embrochage sur pseudarthrose ancienne), Rebouillat (80), ne relève dans la littérature et parmi ses huit malades aucun cas de pseudarthrose.

b) résultats fonctionnels. Parmi les malades de Rebouillat (80)

- 3 marchaient avant toute intervention, mais la marche avait été interrompue par des fractures répétées ou d'importantes déformations. Naturellement, ces trois malades marchent normalement : ils n'ont subi que peu d'interventions : un enclouage dans deux cas, deux enclouages dans un cas.

- Cinq malades n'avaient jamais marché avant les tentatives chirurgicales. Maintenant, ils peuvent tous déambuler. Mais dans la période postopératoire, ils doivent supporter un appareillage pelvipédieux articulé, encombrant et lourd.
Ces enfants, remis dans leur milieu familial reprennent de la vitalité et du tonus musculaire ; ils tolèrent de moins en moins facilement leur appareillage et ne tardent pas à le refuser. Ils risquent alors de nouvelles fractures.

- Il se pose surtout alors le problème de la croissance osseuse qui semble même accélérée par l'intervention. L'os tend à se dégager du clou devenu trop court et subit les mêmes sollicitations que précédemment ; s'incurvant au contact du sommet du clou. L'étude des radiographies successives permet de noter que la pointe du clou se rapproche d'une corticale, habituellement la corticale externe de la diaphyse fémorale, ou la corticale antérieure du tibia, puis y marque son empreinte en l'érodant, enfin fait issue à travers l'os, préparant ainsi le siège d'une nouvelle fracture. L'intervention est alors beaucoup plus simple, puisqu'elle se borne à découvrir le clou à son extrémité proximale, à pratiquer une seule ostéotomie, et à remettre en place un clou plus long et si possible de diamètre plus important. Il faut ensuite confectionner un appareillage plus grand et plus adapté.

Rebouillat a été amené à reprendre cinq de ses huit malades dans des délais situés entre I2 et I8 mois après le premier enclouage.
Sofield note des résultats très encourageants chez vingt-deux malades.
Le malade de Mirbaha (72) récupère une excellente fonction du pouce, mais une pronosupination moins parfaite.
Rebouillat conclut que ses premiers résultats sont encore trop fragmentaires, trop précoces et trop peu nombreux ; mais joints à ceux de Sofield, Williams, Roberts et de Murray, ils sont très encourageants.

II - LE TRAITEMENT DE LA SURDITE

Il est identique à celui de l'ostospongiose.
Selon les cas on utilise soit l'interposition veineuse avec tube de polyéthylène, soit le piston Téflon (Stekers 89 bis).

III - LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Il faut prévenir les parents des risques et leur laisser le choix.
Du fait de l'expressivité très variable de la maladie, un sujet sain issu d'une famille tarée, ne peut épouser sans crainte un autre sujet sain - même chez cette personne, la radiologie ne peut toujours affirmer le diagnostic de la maladie.
Par contre, un sujet sain qui épouse une personne malade, a au maximum une chance sur deux d'engendrer un enfant atteint de fragilité osseuse constitutionnelle.
Les unions consanguines sont naturellement à éviter.

COMMENTAIRES

COMMENTAIRES

La synthèse de notre groupe d'étude sera comparée aux données de la littérature.

I - FREQUENCE

En I3 ans, nous avons recueilli à l'Hôpital "Purpan" de TOULOUSE, 8 observations de fragilité osseuse constitutionnelle.

II - ROLE DU SEXE

Notre étude groupe cinq filles et trois garçons.
Tous les auteurs sont d'accord pour admettre qu'il est nul.

III - AGE DE DEBUT

a) dans trois cas, il s'agit de la forme néo-natale ;

b) dans quatre cas, il s'agit de la forme tardive: la première fracture étant survenue respectivement à I7 mois, I8 mois et 5 ans. Dans un cas, il n'y a pas de fracture mais une ostéoporose.

c) dans l'observation n° 8, la date d'apparition de la première fracture, n'a pas été précisée, mais elles sont multiples à l'âge de IO mois.

Classiquement, les fractures commencent à se produire aux premiers temps de la marche. En fait, elles peuvent survenir à n'importe quel âge selon la gravité de la maladie.

IV - AGE DU DIAGNOSTIC

. Chez les trois enfants atteints de la forme précoce de la maladie le diagnostic a été porté à l'âge de I3 jours, postmortem, (observation 3) et à la naissance.

. Chez les quatre enfants atteints de la forme tardive de la maladie, l'âge du diagnostic n'est pas précisé dans trois cas, il est posé une fois à 9 mois devant une ostéoporose généralisée.

. Dans l'observation n° 8, le diagnostic est fait à l'âge de I0 mois 1/2, quelques heures avant la mort.

V - LES FRACTURES

I/ - Leur nombre

a) ostéogénèse imparfaite précoce :

. dans un cas, elles sont multiples mais ne touchent que les membres inférieurs ;

. elles sont multiples et incomptables chez l'enfant décédé quelques heures après sa naissance ;

. l'observation n° 5 apporte une particularité quant à leur nombre : l'enfant n'a présenté que deux fractures depuis sa naissance, alors que habituellement elles sont multiples dans cette forme.

b) ostéogénèse imparfaite tardive :

Le nombre des fractures est variable, il s'échelonne entre zéro et treize. Il varie dans de très larges limites, tous les intermédiaires sont retrouvés entre les cas sans fractures et les formes très graves.

2/ - Evolution

Dans presque tous les cas, la consolidation se déroule normalement. Il faut seulement noter une pseudarthrose et un retard de consolidation. Il est reconnu que la réparation des fractures est généralement rapide et bonne. Les pseudarthroses ne sont signalées que dans de rares observations.

VI - LES SCLEROTIQUES BLEUES ET AUTRES ANOMALIES OCULAIRES

Les sclérotiques bleues ont été rencontrées quatre fois ; chez trois enfants atteints de la forme tardive de la maladie et chez l'enfant dont l'âge de début de la maladie n'a pu être précisé.
Elles sont de coloration normale dans un cas de maladie de Porak et Durante et dans un cas de maladie de Lobstein.
La coloration n'est pas notée dans deux observations.
Classiquement, les sclérotiques bleues sont présentes dans la forme tardive, et absentes dans la forme précoce de la maladie.
Une exophtalmie discrète est observée une fois.

VII - AUTRES SIGNES

On dénombre :

. des os wormiens le long de la suture longitudinale dans un cas de forme précoce ;
. deux crânes à rebord ;
. deux sutures crâniennes larges ;
. deux cas de platyspondylie ;
. une cyphoscoliose notable ;
. trois déformations thoraciques ;
. deux dentitions défectueuses ;
. quatre observations d'enfant présentant des déformations sévères des membres ;
. une ostéoporose isolée ;

Par rapport aux données de la littérature :

. aucun trouble auditif n'a été relevé, mais notre plus vieille malade n'a que I5 ans 1/2 : ceci correspond bien à la majorité des observations qui démontrent une hypoacousie possible à l'âge adulte.
. les os wormiens ne sont retrouvés que dans un cas, alors que cette anomalie semble assez fréquente.
. le crâne à rebord est noté deux fois : nous n'avons pas le recul suffisant pour comparer ce résultat avec le pourcentage des 2/3 exprimé par Maroteaux.
. les anomalies du rachis et de la cage thoracique sont fréquemment notées : il s'agit bien là de stigmates fréquents comme tendent à la préciser de plus en plus les travaux actuels.
. l'hyperlaxité ligamentaire n'est jamais signalée.

VIII - ENQUETE BIOLOGIQUE

Elle n'a été réalisée que chez cinq malades

I/ - Le métabolisme phosphocalcique

. La calcémie : est normale dans trois cas, élevée dans un à II3,8 mg/l avec une calciurie à 7,2 mg/kg/24 h ; et abaissée dans une observation à 84 mg/l

. La phosphorémie : est abaissée dans un cas à 26 mg/l et normale chez les autres enfants.

. Les phosphatases alcalines : ne sont élevées que dans l'observation où il existe une hypophosphorémie et une hypocalcémie.

2/ - Autres examens

. L'ascorbémie a été dosée une fois : elle était normale (malade n° 5) ;

. Le test de métachromasie s'est révélé normal chez le même malade ainsi que la chromatographie des acides aminés urinaires.

. Chez le malade n° 6, le bilan musculaire a été trouvé normal, (électromyogramme, phosphocréatine-kinase, transaminases, aldolases).

. La réaction de Brandt était positive dans l'observation n° 8.

AU TOTAL : les examens biologiques fournissent des résultats peu concluants.
Les dosages de la proline et de l'hydroxyproline urinaires et sanguins n'ont pu être pratiqués.

IX - EVOLUTION

I/ - Sur trois enfants atteints de la maladie de Porak et Durante :

. un est décédé quelques heures après la naissance ;

. une est vivante 8 ans plus tard, mais elle est porteuse de malformations sévères des membres et du thorax ;

. le troisième présente à I7 mois un important retard psychomoteur et une dystrophie thoracique.

2/ - Les quatre enfants atteints de la maladie de Lobstein sont tous vivants.

3/ - La malade du n° 8 est décédée à l'âge de I0 mois 1/2 d'un hématome sous-dural et d'un volumineux canal artériel.

Il y a encore quelques années, la maladie de Porak et Durante était considérée comme pratiquement toujours mortelle, mais le nombre de ces enfants qui survivent se multiplie.
Le pronostic vital favorable de la maladie de Lobstein est connu : c'est le cas dans la totalité de nos observations.

X - ENQUETE GENETIQUE

Elle est incomplète. Il aurait fallu pouvoir examiner tous les ascendants et collatéraux de ces enfants cliniquement et radiologiquement. Néanmoins, le père de la malade (n°2) a présenté des symptômes identiques à ceux de sa fille.

La mère du malade n° 5 souffre d'un importante dystrophie thoracique, pouvant éventuellement se rattacher à une fragilité osseuse constitutionnelle.

Dans ces deux cas, le mode de transmission parait dominant autosomique.

La malade n° 4 a perdu deux soeurs ainées à la naissance, et un frère à l'âge de un mois, sans que l'on en connaisse la cause. Une soeur plus jeune présenterait une déformation vertébrale.

Il est maintenant admis que la maladie se transmet selon le mode dominant autosomique, avec une pénétrance élevée et une expressivité très variable.

XI - ASSOCIATIONS MORBIDES

Dans nos observations, la fragilité osseuse constitutionnelle est associée :

. deux fois à un retard psychomoteur, dont l'origine ne peut être précisée ;
. une fois à un volumineux canal artériel.

EN GENERAL : le psychisme est reconnu normal chez ces malades.
Dans la littérature, cette maladie a pu être décrite chez des patients atteints d'autres anomalies aussi bien acquises qu'héréditaires.

CONCLUSIONS

A l'aide de 8 observations personnelles et à la lumière de la littérature récente, nous avons essayé de faire le point sur la fragilité osseuse constitutionnelle et d'en cerner les aspects encore en suspens.
Il faut insister que l'extrême polymorphisme clinique et radiologique de la maladie dont la reconnaissance peut être difficile en début d'évolution: des troubles ou un retard de la marche et du développement statural, des luxations récidivantes des déformations squelettiques peuvent dominer le tableau clinique.

Un autre aspect de la maladie est représenté par les formes atténuées ou atypiques sans fractures, pouvant passer inaperçues et qu'il est cependant très important de déceler. Il est indispensable de recourir à des investigations radiologiques complètes du squelette, connaissant la fréquence de son atteinte, tout en sachant que celle-ci peut parfois être en défaut. La transmission habituellement dominante de la maladie avec pénétrance élevée et expressivité très variable justifie la recherche attentive des sujets ainsi atteints, qui sont susceptibles d'avoir des enfants sévèrement touchés. Cette manifestation irrégulière du gène explique l'impossibilité de calculer son taux de mutation et la difficulté d'affirmer avec certitude l'existence d'une forme récessive autosomique de la maladie.

L'expressivité variable du gène permet d'expliquer les différences dans l'intensité et dans la précocité de l'atteinte osseuse. La maladie de Porak et Durante et la maladie de Lobstein réalisent bien deux formes cliniques différentes d'une même affection : la fragilité osseuse constitutionnelle.

Les dosages biologiques dans cette maladie peuvent présenter un certain intérêt du point de vue diagnostico différentiel avec la maladie de Morquio et le rachitisme vitamino-résistant.

Le plus souvent, la fragilité osseuse constitutionnelle est compatible avec la vie, mais au prix parfois de complications très sévères rendant ces malades grabataires. Il leur faut éviter le plus possible l'immobilisation, facteur aggravant de l'ostéoporose, en ayant recours parfois à des interventions chirurgicales multiples. Le fluorure de sodium, en se fixant sur l'os, parait modifier favorablement l'évolution spontanée de la maladie. Mais le recul et le nombre de malades traités sont encore trop insuffisants pour en tirer des conclusions.

L'examen anatomo-pathologique montre une atteinte des tissus d'origine mésenchymateuse. Les troubles de l'ossification périostale et enchondrale, les anomalies de la sclérotique, de la dent, de l'oreille moyenne, sont bien connues, mais les études concernant l'appareil cardio-vasculaire, les muscles et la peau sont encore trop peu nombreux actuellement. La constatation de VERA au Chili, celle de H. BOUISSOU sur la maladie de Marfan, l'homocystinurie et sur des photographies ultramicroscopiques de maladie de Lobstein, permettent de penser que ces maladies relèvent d'une mésenchymopathie dont l'étiopathogénie est encore inexpliquée.

Ces faits sont à rapprocher de ceux observés dans le vieillissement cutané normal où l'on constate également la même incapacité de former un collagène normal ; mais dans ce cas, les troubles ne seraient plus héréditaires mais évidemment acquis.

La cellule fibroblastique par le vieillissement deviendrait-elle inapte à "sécréter" les microfibrilles de tropocollagène ? Est-ce un trouble métabolique progressif de la substance fondamentale ? Ces hypothèses ne peuvent être encore résolues, mais il a paru intéressant de rapprocher ces troubles métaboliques héréditaires des troubles métaboliques acquis au cours du vieillissement cutané. Ce fait donne des perspectives de travail immenses et montre bien l'unicité du collagène dans tout l'organisme puisque peau et vaisseaux vieillissent parallèlement, et que dans le syndrôme de Marfan les vaisseaux sont également altérés.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

I - AESCHLIMANN (M.I.), GRUNT (J.A.), GRIGGLER/jr. (J.F.)
Effects of sodium fluoride on the clinical course and metabolic balance of an infant with osteogenesis imperfecta congenita.
Metabolism : I5, 905, I966.

2 - AKBAY (Y.Z.), AYKAN (T.B.)
Un cas de fragilité osseuse congénitale.
(Maladie de Porak et Durante).
Revue de Pédiatrie : 3, 47, I967.

3 - ALTMAN (F.), KORNFELD (M.).
Osteogenesis imperfecta and otosclerosis.
New Investigations.
Annals of otology, Rhinology, Laryngology.
76 : 89 - I03, I967.

4 - ANDRE (J.)
Métabolisme calcique et immobilisation.
Gazette médicale : 833, I965.

5 - BENDER (S.)
Pregnancy in a 3I inch (77,5 cm) dwarf.
BRIT. MED. J. : 547I, II66, I965.

6 - BILGINTURAN (N.) et coll.
The results of sodium fluoride treatment in osteogenesis imperfecta.
TURK. J. PEDIAT. : 8, I29 - I42, I966.

7 - BOISSIERE (H.), CAGNAT (R.), PRAUD (E.)
Syphilis osseuse congénitale.
Médecine infantile : 73, IO, 789, I966.

8 - BOREL (J.P.), DESANTI (M.), GUILLAUME (G.), BARASCUT (J.L.)
Une méthode de détection des peptides séparés par chromatographie sur colonne : application à l'analyse d'hydrolysats du collagène.
Bulletin de la Société de Chimie Biologique :
50, 11, 2I65 - 2I77, I968.

8 bis - BOUISSOU (H.), FABRE (M. Th.), JULIAN (M.), RUMEAU (J.L.)
Connaissance de l'état vasculaire par la biopsie cutanée
- Revue de Médecine de Toulouse, VI, II9 - I35, I970.
- Presse Médicale : 77/54, 2052, I969.

9 - BRETONNIERE (L.)
Enclouage diaphysaire du fémur dans les fragilités osseuses de l'enfant.
Ouest Médical : I9, 953 - 955, I966.

IO - CARTIER (P.)
Le métabolisme acarobie et la minéralisation du tissu osseux.
Bulletin de la Société de Chimie Biologique.
50, IO, I8I9 - I832, I968.

IO bis - CARTIER (P.)
La fication du calcium et du phosphore chez l'enfant.
Revue du Praticien : VII, 8, 803 - 8I4, I957.

II - CATTEL (H.S.), CLAYTON (B.)
Failure of anabolic steroîds in the therapy of osteogenesis imperfecta.
A clinical, metabolic and biochemical study.
J. Bone, jt. surgery (American).
50, A 1, I23 - I4I, I968.

I2 - CAREY (M.C.), FITZGERALD (O.), Mc KIERNAN (E.)
Osteogenesis imperfecta in 23 members of kindred with heritable features contributed by a new specific skeletal disorder.
37, I47, 437 - 449, I968.

I3 - CHEVANCE (L.G.)
Comparaison des lésions histologiques de la platine stapédienne au cours de l'ostéogénésis imperfecta (maladie de Lobstein) et de l'ostéospongiose.
Problèmes actuels d'O.R.L. : I50, I965.

I4 - CHIGOT (P.L.),CLOUP (C)
Que faire devant l'enfant fragile congénital ?
Revue du Praticien : XVI, 26, 35I9 - 3528, I966.

I5 - CHRISTIAENS (L.), BIZERTE (G.), FONTAINE (G.), FARRIAUX (J.P.)
Etude de la proline et de l'hydroxyproline urinaire en pédiatrie.
Annales de Pédiatrie : 4I, 2909, 789, I965.

I6 - CINCA (D.) et coll.
Contributions to the clinical and therapeutic study of the Lobstein - VAN DER HOEVE Syndrome.
Otorinolaringologie (Bucarest) : I2, 73 - 80, I967.

I7 - CLERC (C.)
Otospongiose et maladie de Lobstein : confrontation clinique, histologique, histochimique.
Problèmes actuels d'O.R.L. : I45, I965.

I8 - CLERC (C.), CHEVANCE (L.G.)
Syndrome de VAN DER HOEVE (11 cas opérés).
Comparaisons anatomo-cliniques avec l'otospongiose.
Annales d'torhinolaryngologie : 82, 4I3, I965.

I9 - CREYSSEL (J.J.), LAGANE (A.), GUELPA (J.), CONTET (J.J.)
LAURENT (H.), DAVID (M.), FISCHER (L.)
A propos d'un cas de maladie de Porak et Durante chez un homme de 47 ans. Forme avec accidents neurologiques non expliqués, régressifs, apparus à 39 ans.
LYON, Méditerranée Médical : 7, 7 - I2, I966.

20 - CRISCITIELLO (M.G.), ROMAN/jr (J.A.), BESTERMAN (E.M.), SCHOENWETTER (W.)
Cardiovascular abnormalitis in osteogenesis imperfecta.
Circulation : 3I, 255, I965.

2I - DALLEMAGNE (M.J.), RICHELLE (L.J.)
Le tissu osseux : structure et métabolisme.
Presse médicale : 73/33 ; I9I5, I965.

22 - DEBRE (R.), LAMY (M.), MAROTEAUX (P.)
Manifestations variables du gène de l'ostéogénèse imparfaite.
Société Française de Pédiatrie, séance du 20/IO/I964
Presse Médicale : 73.I2 ; 670, I965.

23 - DEBRE (R.), LAMY (M.), MAORTEAUX (P.)
Manifestations variables du gène de l'ostéogenesis imperfecta.
Archives Françaises de Pédiatrie : 22, 738, I965.

24 - DELAUNAY (A.), BASIN (S.)
Le collagène - chimie - physique- métabolisme.
Presse Médicale : 77/I5, 547 - 549, Mars I969.

25 - DELAUNAY (A.), BASIN (S.)
Maturation du collagène.
Médecine et Hygiène : 27, 878, 8I4 - 8I6, I969.

26 - DEREUMAUX (L.)
Contribution à l'étude de la maladie de Lobstein.
NANCY - Thèse I966.

27 - DESVIGNES (P.) et coll.
Iconographic aspects of a cornea plana in a patient with Lobstein disease.
Archives d'Ophtalmologie : 27, 585 - 92, I967.

28 - DESVIGNES (P.)
Curieuse anomalie cornéenne dans la maladie de Lobstein.
Sem. Hôp. PARIS : 43, I345, I967.

29 - DUNHAM (C.) et coll.
Pregnancy in patients with osteogenesis imperfecta : a case of report and a review of the litterature.
Journal Lancet : 87, 293 - 5, I967.

30 - DURIEZ (J.), GHOSEZ (J.P.)
La résorption ou lyse périostéocytaire et son rôle possible dans la destruction du tissu osseux.
Presse Médicale : 73/45 : 258I, I965.

3I - FABRE (A.), CANET (J.)
Fractures multiples et syndrome des enfants battus.
Gazette Médicale : 448I, I967.

3I bis - FABRE (M.Th.), DURET (J.C.), BROUSTET (A.), BOUISSOU (H.)
Ultrastructure du derme dans le syndrome de MARFAN.
Presse Médicale : 76/9, 4I9 - 422, I968.

32 - FINEBERG (N.L.)
Rhinoplasty in osteogenesis imperfecta : case report
Eye, Ear, Nose, Throat Monthly : 44, 62, I965.

33 - FONTAINE (G.) et coll.
La fragilité osseuse constitutionnelle - étude de 23 observations.
Annales de Pédiatrie : 44, 6 - 2, I24 - I35, I968.

34 - FRANCON (J.)
L'hydroxyprolinurie en pathologie osseuse et ostéo-articulaire.
Guide du Praticien : 84, I45, I967.

35 - FREY (J.), PADIEU (P.)
Méthode de chromatographie analytique préparative de la proline et hydroxyproline pour l'étude du métabolisme du collagène.
Bulletin de la Société de Chimie biologique :
49, IO, I22I - I230, I967.

36 - GILCHRIST (G.S.), SHORE (N.A.)
Familial leukemie and osteogenesis imperfecta.
J. Pediat. : 7I, 1, II5 - II8, I967.

37 - GREMEAU (J.L.)
La fragilité osseuse hérédiatire - travail du service de génétique de l'Hôtel-Dieu de LYON : 324 pages.
LYON SIMEP éditions I968.

38 - GRUSSON (M.), MIRAULT (L.), HIOCO (D.)
Corrélations entre hydroxyprolinurie et paramètres cinétiques (45 Ca) dans les maladies osseuses.
Annales de Biologie Clinique :
25,5 - 6, 7II - 724, I967.

39 - GRUSSON (M.), HIOCO (D.), LANHAM (C.), SAMUEL (J.), RYCKEWAERT (A.)
L'hydroxyproline urinaire en pathologie osseuse et ostéoarticulaire.
La Vie Médicale :
47, 403, Mai I966.

40 - GYLLENSWÄRD (A.), PEHRSON (M.)
Osteogenesis imperfecta traited with sodium fluoride.
Acta Paediatrica Scandinavica (STOCKHOLM).
55, 6, 658, I966.

4I - HARVEY (A.), ROSENSTOCK (H.A.)
Osteogenesis imperfecta.
J.A.M.A. : 204, 740-1, I968.

42 - HECKMAN (B.A.), STEINBERG (I.)
Congenital heart disease mitral regurgitation in osteogenesis imperfecta.
American Journal Roentgenology Radium Therapy :
I03, 3, 60I - 607, I968.

43 - HEREWARD (S.), CATTEL (S.), CLAYTON (B.)
Failure of anabolic steroïde in the therapy of osteogenesis imperfecta. The Journal of bone and joint surgery.
50, A, 1 ; I23 - I4I, I968.

44 - HIOCO (D.), GRUSSON (M.), RYCKEWAERT (A.), de SEZE (S.)
Intérêt et signification de l'hydroxyproline urinaire en pathologie osseuse.
Annales de Biologie Clinique ;
25, 5 - 6, 725 - 734, I967.

45 - ISRAEL (E.), JACQUERYE (L.)
A propos de deux cas de maladie de Porak et Durante chez des enfants Congolais.
Afrique Médicale :
6, 55, 723 - 726, I967.

46 - JETT (S.), RAMSER (J.R.), FROST (H.M.)
Bone turnover and osteogenesis imperfecta.
Arch. Path. CHICAGO :
8I, 2, II2, I966.

47 - JORNOD (J.) et coll.
Cardiovascular anomalis in Lobstein's disease.
Schweiz. Med. Wschr :
98, 795 - 8, I968

48 - KACHANER (J.)
Ostéogénèse imparfaite : maladie de Porak et Durante - maladie de Lobstein.
Association Générale des Etudiants en Médecine de PARIS.
Dossier du C.E.S. de Pédiatrie n° 2I6, I966.

49 - KAPLAN (M.)
Maladies osseuses constitutionnelles : fragilité osseuse congénitale.
Revue du Rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires :
32, 439, I965.

50 - KAPLAN (M.)
Fragilité osseuse constitutionnelle ou ostéogénèse imparfaite :
Cahiers du Collège de Médecine :
1, 111 - II5, I968.

5I - KAPLAN (M.), WEILL (J.)
Maladies constitutionnelles de os.
Un volume I02 pages.
Monographies du Collège des Hôpitaux de PARIS ; collection 044.
Clichés 2 à 20 : forme néo-natale.
Clichés 2I à 35 : maladie de Lobstein.
PARIS Expansion Scientifique Française I966.

52 - KEATS (T.E.)
Diffuse thickening of calvarium in osteogenesis imperfecta.
Further observations.
Radiology : 86, 1, 97, I966

53 - KLEMM (G.), KLEINE (F.D.), WITKOWSKI (R.)
Familiäres vorkommen der osteogenesis imperfecta tarda.
Beobachtungen an vier generationen.
Berliner Klin. Wschr :
43, 22, I965.

54 - KLENERMAN (L.), OCKENDER (B.G.), TOWNSEND (A.C.).
Osteosarcoma occuring in osteogenesis imperfecta.
Report of two cases.
Journal of Bone and Joint Surgery (BRITISH).
49 B 2, 3I4, I967.

55 - KOCHER (P.)
Etude de l'hydroxyproline urinaire dans les ostéopathies,
Pathologie - Biologie :
I4, I020 - 39, I966.

56 - LANGESS (U.), BEHNKE (H.)
Elimination urinaire d'hydroxyproline et osteogenesis imperfecta.
Klin. Wochenschr. 44/22 : I294, Novembre I966.
Presse Médicale : 75/27 : I4I6, I967.

57 - LANGMAN (J.)
Embryologie médicale : p. 47, 97, I0I.
Masson I968.

58 - LEJEUNE (J.)
Fragilité osseuse constitutionnelle - Etude de 23 observations.
LILLE - Thèse I967.

59 - LEJEUNE (E.), RUITTON (P.), BOUVIER (M.) et coll.
Le dosage de l'hydroxyproline urinaire dans les affections osseuses et articulaires.
Médecine et Hygiène.
25, 806, I447 - I450 - I967

60 - LEVIN (E.J.)
Intrauterine osteogenesis imperfecta in one of a pair of Twins.
American Journal Roentgenology Radium Therapy.
93, 405, I965.

6I - LYNN (B.D.)
Dental aspects of osteogenesis imperfecta : a report
J. Dent. Child :
32, 230, I965.

62 - MALGOUSOU (G.)
Rôle des mucopolysaccharides dans la formation du tissu osseux.
L'Ouest Médical :
I9, (6), 3II - 3I7, I966.

63 - MALLET (R.), REYROLLES (L.)
Rachitisme carentiel
Revue du Praticien :
XVII, 1, 2I, I967.

64 - MANSCHOT (W.A.)
Ocular anomalies in osteogenesis imperfecta.
Ophtalmologica :
I49, 24I, I965.

65 - MAROTEAUX (P.)
Les maladies osseuses constitutionnelles.
Pédiatrie : DEBRE - LELONG : p. I225.

66 - MAROTEAUX (P.), GILLES (M.).
Etude radiologique de l'osteogenesis imperfecta.
Annales de Radiologie :
8, 57I, I965.

67 - MAROTEAUX (P.), LAMY (M.)
Osteogenesis imperfecta et les difficultés de son diagnostic.
Presse Médicale :
73/26, I535, I965.

68- MAROTEAUX (P.), LAMY (M.), ROBERT (J.M.)
Le nanisme tanatophore.
Presse Médicale :
75/49 : 25I9, I967.

69 - MARTIN (H.C.), SCHINKE (R.N.)
Osteogenesis, imperfecta aminoaciduria.
Lancet : 2/7509, 256, I967.

70 - MILHAUD (G.), BOURICHON (J.)
Study of calcium metabolism in humans with the aid of calcium 45 : osteopetrosis and osteopsathyrosis.
Arq. Brasil. Endocrin :
I4, 285, I966.

7I - MILLER (E.J.), MARTIN (G.R.)
The collagene of bone.
Clinical Orthopedics and Related Research.
pp. I95 - 239 - Juillet, Août I968.

72 - MIRBAHA (M.)
Multiples osteotomies and intramedullary fixation of the radius and the ulna to correct severe deformity and improve function in osteogenesis imperfecta.
J. Bone and Joint Surgery (BOSTON).
48, 523, I966.

73 - NAVANI (S.U.), SARZIN (B.)
Intrauterine osteogenesis imperfecta.
Review of the litterature and a report of the radiological and necropsy findings in two cases.
Brit. J. Radiol.: 40, 449, I967.

74 - NEIMAN (N.), MANCIAUX (M.), SAPELLIER (J.), GRALL (R.)
L'hématome sous-dural chronique du nourrisson.
Considérations étiologiques.
Pédiatrie :
2I, 409, I966.

75 - NOTTER (A.), JACQUOT (D.)
Intérêt du diagnostic radiologique anténatal de la dysplasie périostale dans sa forme majeure (maladie de Porak et Durante)
Lyon Médical : 28, 67, I967.

76 - ONISAWA (J.) et coll.
Aminoaciduria in osteogenesis imperfecta.
Pead. Univer. TOKYO :
11, I8 - 27, I965.

77 - PIEROG (S.H.)
Osteogenesis imperfecta. Therapeutic challenge.
New York State Journal of Medecine.
69, 3IO - 3I3, I969.

78 - QUENEAU (P.), SCHWEISGUTH (O.)
Tumeurs bénignes des os.
In pédiatrie : DEBRE-LELONG.

79 - RAMSER (J.R.), FROST (H.M.)
The study of a rib biopsy from a patient with osteogenesis imperfecta. A method using in vivo, Tetracycline Labelins.
Acta Orthopedica Scandinavica :
37, 229, I966.

80 - REBOUILLAT (J.), REVELIN (P.), BRAULT (A.)
Le traitement chirurgical des ostéogénèses imparfaites par ostéotomies étagées et embrochage diaphysaire.
Pédiatrie : 24, 4, 4II - 420, I969.

8I - REID (J.)
Congenital poïkiloderma with osteogenesis imperfecta.
British J. Derm. :
79, 243, I967.

82 - RELIAS (A.) et coll.
LUTZ - MIESCHER elastosis perforas serpiginosa and osteogenesis imperfecta.
Annales de Dermato - syphiligraphie.
95, 49I - 504, I968.

83 - ROBERT (J.M.) et coll.
La fragilité osseuse héréditaire.
Lyon Médical : 11 : 88I - 982, I968
20 : I637 - I7I5, I968
38 : 539 - 640, I968

84 - ROUJEAU (J.), SEE (G.), GALLAN (A.), GUILLAUMIN (J.P.), LEGBAUD (P.F.)
Etude histologique de l'osteopsathyrose (à propos de 2 observations
Annales d'Anatomo-Pathologie :
I2, 1, 79 - 89, I967.

85 - ROYER (P.)
Les rachitismes non carentiels : considérations cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques.
Revue du Praticien :
XVII, 1, 87, I967.

86 - ROYER (P.), MATTHIEU (H.), BALSAN (S.)
Le calcium chez l'enfant.
Editions SANDOZ I966.

87 - SIZONENKO (P.C.)
Le rôle des glandes endocrines dans la croissance osseuse.
Feuillets du Praticien :
255, I75, I966.

88 - SIZONENKO (P.C.), BAILLET (J.), LABORIT (H.)
L'hormone de croissance.
Concours Médical :
5, 665, I966.

89 - SOLOMONS (C.C.)
The role of collagene in osteogenesis imperfecta.
J. Pediat :
69, 5 t 2, 985, I966.

89 bis - STEKERS (J.M.)
Résultats de la chirurgie de la surdité par otospongiose.
IMMEX, 2, I2, 8I7 - 826, I965.

90 - SUMMER (G.K.), PATTON (W.C.)
Intraveinous proline tolerance in osteogenesis imperfecta.
Metabolism Clinical and Experimental New-York.
I7, 1, 46 - 53, I968.

9I - TONINI (A.), GIARDINI (C.), CORBETTA (S.)
Considerations on two forms of dysgenetic mesenchymopathy of the osteocartilaginous tissue (chondrodystrophy and osteogenesis imperfecta congenita).
Folia Hered. Path. Milano :
I5, 8I, I966.

92 - TOULOUSE (R.), FERRAND (B.), LE GOUGUEC (C.)
La maladie de Porak et Durante.
Gynéco- Obstétrique :
67, 4, 445 - 456, I967.

93 - UDENFRIEND (S.)
Formation of hydroxyproline in collagène.
Science : I52, 3727, I335 - I340, I966.

94 - VERA (S.), HASBUNT (J.), BADINEZ (O.), WINTER (A.), TRABUCCO (E.)
Osteogenesis imperfecta - Etude histologique du chorion :
797, I097 - II00, I967.

95 - VERA (S.), HASBUNT (J.), BADINEZ (O.), WINTER (A.), TRABUCCO (E.)
Osteogenesis imperfecta - Etudio histologico del corion :
Revista Chilena de Pediatrica :
38, 6, 397, I968.

96 - VILLANUEVA (A.)
Cortical bone dynamics measured by means of tetracycline labeling in 2I cases of osteoporosis.
J. Lab. Med. : 68, 599 - 6I6, I966.

97 - ZERBA (L.), STUCCHI (G.F.)
Considerazioni sul quadro cocleo-vestibulare nella malattia di Lobstein.
Ann. Laryng : 65, 43, I966.

REFERENCES COLLIGEES DANS LA LITTERATURE

MAIS NON ANALYSEES DANS LE TEXTE

ACCATINO (G.), RAPELLI (A.)
Sur un cas de maladie de Lobstein - VAN DER HOEVE.
Minerva Med. : 56, 2673, I965.

ALGRANATI (R.), SPADAR (A.)
Su di un caso di osteogenesis imperfecta congenita precoce.
Minerva Med. : 56, 2I5, I965.

BALOCCO (A.), CASTELLO (D.)
Considerations on the so-called VAN DER HOEVE syndrome clinical, radiological and anatomo-pathological study.
Minerva Pediatrica : I8, 225, I966.

BELISARIO (C.)
A case of early osteogenesis imperfecta (Vrölik's disease).
Riv. Clin. Pediat. : 76, I20, I965.

BOSMAN (J.), TONDEUR (G.)
Les fractures spontanées chez l'enfant.
Acta Orthopedica Belgica : 2I, II3, I967.

BROWELL jr. (J.N.) et coll.
Aortic valve lesions associated with osteogenesis imperfecta.
Henry Ford Hospital Medecine Bulletin.
I4, 245 - 247, I966.

BULNES (C.G.)
Osteogenesis imperfecta.
Acta Pediatrica espagnola.
24, 285, 904 - 9I3, I966.

CAMPBELL (J.M.)
Intra-uterine osteogenesis imperfecta.
Med. J. Aust.: 1, 584, I966.

CANESTRI (G.), MONZALI (G.L.)
Considerazioni sulla osteogenesis imperfecta congenita - casistica clinica.
Minerva Pediatrica : I9, I8, 896, I967.

CAZZOLA (D.)
Maladie de Porak et Durante.
Minerva Gynec. : I7, II54, I965.

DE BOER (A.)
An unusual roentgen photograph.
Nederl. T. Verlosk : 66, 484 - 488, I966.

DI EGIDIO (M.)
Osteogenesis imperfecta.
Nunt Radiol. : 3I, 625, I965.

DIGILIO (V.A.), SILVA (E.)
Fragilita ossea essenziale - contributo clinico allo studio della malattie di Lobstein e di Vrölick -
Acta Orthopedica Italica : I2, 87- IOI, I966.

DROZDOWSKA (K.)
2 cas d'osteogenesis imperfecta.
Wiad, Lek : I9, 807, I966.

EVANS (H.D.)
Severe osteogenesis imperfecta with pregnancy.
Report of a case :
Obstet. Gynec : 28, 394, I966.

GALLICO (E.)
The Vrölick syndrome in the picture of general etiopathogenesis of congenital malformations.
Minerva Med.: 57, II6, I966.

GARDNER (W.U.)
Pathology of the connective tissue disease.
pp. 230 - 233.
London, Edward Arndt L.T.D. I965.

GLADKIG (R.), PRZHIVARA (M.)
Experience in treating baryacusia in the VAN DER HOEVE - De Klejn syndrome. Zh. Ushn. Nos. Gorl. Bolez : 25, I8, I965.

GODMAN (R.M.)
Thoughts on various genetic disorders of connective tissue.
Med. Times : 94, I36I - I372, I966.

GOIDANICH (I.F.), LENZI (L.), SILVA (E.)
Urinary hydroxyproline excretion in normal subjects and in patients affected with primary disease of bone.
Clinica Chimica Acta : 11, 35, I965.

GRUNEBAUM (M.), SALINGER (H.)
Radiogramm of the various types of osteogenesis imperfecta.
Dapim Refuilm : 24, 400, I965

HANZLIK (L.)
Osteoporosis.
Z. Aertl Fort Bild (BERLIN) : 54, 480 - 96, I965.

IBSEN (K.H.)
Distinct varietties of osteogenesis imperfecta.
Clin. Orthop. : 50, 279 - 290, I967.

LAURENT (L.E.), SALENIUS (P.)
Hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta - Report of a case stimulating a sarcoma.
Acta Orthopedica Scandinavica (COPENHAGUE).
38, 3, 280 - 290, I967.

LEE (W.R.)
A quantitative microscopic study of bone formation in a normal child and in txo children suffering from osteogenesis imperfecta.
Calcified tissue - pp. 45I - 453, Université de Liège (BELGIQUE) I965.

MAC KUSICK (U.A.)
Heritable dsorders of connective tissue.
IIIe Edition St-Louis, C.U. Mosby Company, 499 p., I966.

MAGIN (P.), NAUDIN (E.P.)
La dysplasie périostale.
in : radiodiagnostic obstétrical.
Editions Expansion Scientifique Française, PARIS, page 98, I966.

MARCHESE (G.S.)
Pediactric Radiology
Minerva Med. : 57, 692, I966.

MÜHLBACH (R.)
Hydroxyproline excretion as an index for the evaluation of metabolic bone changes.
Beit. Orthop. TRAUMA : I3, 606 - 608, I966.

NAGAI et Coll.
Case of congenital imperfect osteogenesis.
J. Jap. Obstet. Gynec. Soc. : I9, 89 - 92, I967.

NINATTI (G.P.), PATRIARCA (P.L.)
L'osteogenesi imperfetta (forma precoce de Vrölick) osservazione clinica di un case con studio biochimico e genetico.
Minerva Pediatrica : 20, 30, I543 - I554, I968.

PARISEL (F.)
Iconographical and radiological aspects of osteopsathyrosis.
Acta Orthopedica BELGICA : 32, 6, 839, I966.

PAULTRE - SAJOUB (L.)
Osteogenesis imperfecta.
Int. Surg. : 50, 287 - 292, I968.

PRECECHTEL (A.)
Genealogy of VAN DER HOEVE's and deklejn's syndrome in the investigation of the etiopathogenesis of otosclérosis.
Cesk, Otolaryng. : I4, 200, I965.

PRECECHTEL (A.)
Ontogenic aspects of hearing disorders in otosclerosis as a disease and as a signe of osteogenesis imperfecta with VAN DER HOEVE - de Klejne syndrome.
Cesk Otolaryng : I4, 200, I965.

RAGANATTI (M.), CAPASSO (D.A.)
Su un caso di osteogenesis imperfetta patirotica congenita
La Pediat. : 74, III6, I966

RAMSER (J.R.), VILLANUEVA (R.), PIROK (D.)
Tetracycline - Based mesasurement of bone dynamics in 3 women with osteogenesis imperfecta.
Clin. Orthop. : 49, I5I, I966.

RAVA (G.)
Osteopsathyrosis in a family group.
Minerva Radiologica : 10, 603, I965.

REMOLAR (J.M.), ARAUZ (S.), DRAGO (J.C.)
Enfermedad de Lobstein.
Prensa. Med. Argent.: 52, I4I, I965.

RIEDER (R.T.)
Contribution to the clinical picture of osteopsathyrosis (Lobstein).
Z. Orthop. : 99, 492, I965.

SCHWARZENBERG (O.)
Treatment of bone fragility.
Linder Aerztil - Prax. : 35, 447, I967.

SHARMA (N.L.), SINGH (R.N.), ARNAUD (J.S.)
Osteogenesis imperfecta : a study of nine cases.
Indian Pediat. : 2, 38I, I965.

SHRIVASTAVA (D.K.), YESIKAR (S.S.)
Familial incidence of osteogenesis imperfecta : seven cases in two families.
Indian Pediat. : 2, 442, I965.

UDOVCS (V.)
Osteogenesis imperfecta : 37, 70, I965.

VINCENT (G.)
Un nouveau cas de maladie de Lobstein.
Journal de la Société Médicale de LILLE : 83, 573, I965.

VINCENT (G.), MASFRAND (M.)
Un cas de maladie de Lobstein.
Journal de la Société Médicale de LILLE : 83, I97, I965.

VRBA (M.)
Hérédité et fréquence de l'ostéogenesis imperfecta.
Tarda en Moravie (TCHECOSLOVAQUIE).
Cesk. Pediatrie : 2I/6, 509, I966.

WILLIAMS (P.F.)
Fragmentation and rodding in osteogenesis imperfecta.
Journal of Bone and Joint Surgery (BRITISH) : 47 B, 23 - 3I, I965.

TABLE DES MATIERES

	Page
INTRODUCTION	4
OBSERVATIONS	6
REVUE DE LA LITTERATURE	28
- Etude clinique	29
- Evolution	44
- Radiologie	47
- Explorations para-cliniques	54
- Anatomo-Pathologie	59
- Diagnostic positif	68
- Diagnostic différentiel	69
- Pathogénie	74
Le Mésenchyme et l'os	74
Théories et physio-pathologie des différents syndrômes	85
- Génétique	90
- Traitement	92
COMMENTAIRES	IOO
CONCLUSIONS	IO6
BIBLIOGRAPHIES	IO8

Vu et Permis d'imprimer

TOULOUSE, le 2I Avril I970

Le Doyen,
Président du Conseil Transitoire de Gestion

G. LAZORTHES